УДК 612.821.6+612.822.3

НАРУШЕНИЯ ОСЦИЛЛЯТОРНОЙ АКТИВНОСТИ И МЕЖСТРУКТУРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В МОЗГЕ ПРИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ КИНДЛИНГЕ МЕДИАЛЬНОЙ СЕПТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

¹Асташева Е.В., ^{1,2}Кичигина В.Ф.

¹ФГБУ «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Пущино; ²Пущинский государственный естественно-научный институт, Пущино, e-mail: vkitchigina@gmail.ru

В различных структурах мозга у бодрствующих морских свинок параллельно регистрировали внутримозговую ЭЭГ у здоровых животных и животных в условиях фармакологического киндлинга (повторного введения L-глутамата в медиальную септальную область, МСО). Показано, что при киндлинге наблюдаются изменения дельта- тета-, и гамма-осцилляций в гиппокампе, септуме, миндалине, супрамамиллярном ядре и энторинальной коре, а также взаимодействий этих структур. Выявлено также, что в результате длительного киндлинга в исследуемых областях мозга могут появляться интериктальные спайки и спонтанная судорожная активность. Вместе с нарушениями в поведении животных (беспокойство, застывание, автоматизмы и дрожь) и гистологических изменений в гиппокампе (образование аберрантных связей), это указывает на развитие судорожного очага в височной области мозга. Результаты способствуют выяснению механизмов височной эпилепсии и разработке подходов для ее терапии.

Ключевые слова: киндлинг, эпилептогенез, медиальная септальная область, осцилляции, кросскорреляция

DISTURBANCES OF OSCILLATORY ACTIVITY AND BRAIN STRUCTURE INTERACTIONS AT PHARMACOLOGICAL KINLING OF MEDIAL SEPTAL REGION

¹Astasheva E.V., ^{1,2}Kitchigina V.F.

¹Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Puchsino; ²Pushchino State Life Science Institute, Puschino, e-mail: vkitchigina@gmail.ru

In various structures of a brain at awake guinea pigs in parallel intracerebral EEG were registered in healthy animals and animals at a pharmacological kindling (repeated L-glutamate injection into medial septal area, MSA). It was shown that kindling produce an alterations of delta-, theta – and gamma- oscillations in hippocampus, MSA, supramamillar nucleus, entorhinal cortex, and also the interlations of these structures. It was also revealed that spontaneous seizure activity and disturbances of animal behavior (anxiety, freezing, and body trembling) as well as histological alterations (forming of abberant connections) in the hippocampus can appeared as a result of long kindling. It indicates the development of epileptic focus in the temporal lobe of a brain. Results promote clarification of mechanisms of temporal lobe epilepsy and approaches for its therapy.

Keywords: kindling, epileptogenesis, medial septal region, oscillations, crosscorrelations

Киндлинг, или раскачка, является одной из часто используемых экспериментальных моделей клинической эпилепсии, которая воспроизводит нарушения, наблюдаемые при этой нейропатологии. Височная эпилепсия (ВЭ) является тяжелой и наиболее распространенной формой фокальной эпилепсии, при которой повреждаются многие лимбические структуры. Механизмы возникновения и развития ВЭ пока неясны; возможно, что одной из причин этого является недостаточное внимание, уделяемое исследованию ритмической активности разных частотных диапазонов в различных областях мозга при эпилептогенезе.

В настоящее время принято считать, что генерация ритмической активности в мозге способствует быстрой и гибкой коммуникации различных структур, которую не могут обеспечить анатомические связи [16]. При этом различают как низкочастотные (дельта и тета), так и высокочастотные

(гамма и рипплз) осцилляции. Дельта-ритм (0,5–4 Гц), имеющий таламо-кортикальное происхождение, обычно возникает во сне [11]; недавние работы указывают на то, что он участвует в когнитивной деятельности мозга, в частности, в принятии решений. Тета-осцилляции (4–10 Гц), имеющие септо-гиппокампальное происхождение [8], регистрируют преимущественно в гиппокампе и неокортексе и рассматривают как коррелят внимания и регистрации сигналов в системе памяти [8, 26]. Более высокочастотные гамма-осцилляции (40–80 Гц), имеющие внутригиппокампальное происхождение, участвуют в обработке информации и консолидации памяти [12, 27].

Ранее нами было продемонстрировано, что при электрическом киндлинге (повторяющейся стимуляции перфорирующего пути) повторная активация медиальной септальной области (МСО) введением в нее агониста ионотропных глутаматных рецепторов

(L-глутамата) ускоряет эпилептогенез [2]. При этом наблюдалось постепенно нарастающее подавление тета-осцилляций в гиппокампе и МСО и нарушение септо-гиппокампальных взаимодействий. **Целью** данной работы было изучение изменений ЭЭГ, параллельно регистрируемой в пяти структурах мозга при фармакологическом киндлинге МСО, а также возможности формирования эпилептического очага в данной модели.

Материалы и методы исследования

Эксперименты на морских свинках, находящихся в состоянии спокойного бодрствования, проведены в соответствии с международными нормами этического обращения с животными (Experientia, 1995. 51. 1–5). За неделю до начала опытов всем животным вживляли электроды в различные структуры: в поле СА1 гиппокампа (Гипп), медиальное септальное ядро (МСО), центральное ядро миндалины (Мин), супрамамиллярное ядро (СМЯ) и энторинальную кору (ЭК). Референтный электрод ввинчивали в затылочную кость. Над МСО устанавливали канюлю, через которую во время экспериментов с помощью микрошприца осуществлялось введение 1 мкл препаратов.

Опыты поставлены на трех группах животных. Животным первой группы в МСО ежедневно (в течение 35–45 дней, в отдельных случаях до 92 дней) вводили физиологический раствор («контроль», n = 5) для изучения последствий механических влияний, вызываемых введением растворов. Во второй группе в МСО вводили L-глутамат (2,5 мкМ, «глутамат», n = 5), животным третьей группы одновременно вводили L-глутамат и антагонист ионотропных глутаматных рецепторов кинуреновую кислоту (1 мкМ, «глут + кин», n = 5), для проверки специфичности воздействий L-глутамата. Методические детали даны в наших предыдущих работах [1, 2].

У всех животных сначала регистрировали исходную ЭЭГ, затем производили введение препаратов. Компьютерную регистрацию ЭЭГ осуществляли с помощью специальной программы в течение 60 минут. При обработке активности определяли частотную (в Гц) и мощностную (отн.ед.) характеристики дельта $(0,5-4 \Gamma \mu)$, тета $(4-8 \Gamma \mu)$, и гамма $(40-80 \Gamma \mu)$ осцилляций, а также корреляционные межструктурные отношения в этих полосах частот. В процессе анализа вычисляли коэффициенты кросскорреляции (Ккр) для каждой пары структур во всех полосах частот; по величине Ккр судили о степени взаимодействий между структурами. Для статистического анализа применяли линейную модель одновариантного анализа (oneway ANOVA). Изменения параметров принимались за статистически значимые при p < 0.05.

В экспериментах исследовали как непосредственные (кратковременные) эффекты, оказываемые введением веществ, так и долговременные изменения фоновой активности, сохранявшиеся изо дня в день. Кратковременные влияния анализировали в течение 30 минут в первые 1–5 дней опытов, когда еще не проявлялись эффекты киндлинга; долговременные изменения изучали путем сравнительного анализа фоновой активности, регистрируемой ежедневно до введения растворов. В работе приведены численные значения только для достоверных изменений параметров активности при p < 0.05.

Параллельно с электрофизиологическими экспериментами, осуществляли гистологический контроль состояния мозговых тканей и мониторинг поведения животных.

Результаты исследований и их обсуждение

Регистрация исходной ЭЭГ (до какихлибо воздействий) показала наличие дельта-, тета-, и гамма-осцилляций во всех изучаемых структурах — энторинальной коре (ЭК), супрамамиллярном ядре (СМЯ), гиппокампе (Гипп), медиальной септальной области (МСО) и миндалине (Мин).

Контрольная группа животных (введение физиологического раствора)

Кратковременные изменения. Непосредственно после введения раствора в первые пять дней опытов не обнаружено изменений ритмической активности ни в дельта-, ни в тета-диапазонах. Изменения выявлены лишь в гамма-диапазоне: мощность гамма-ритма несколько снижалась в ЭК (на $10.7 \pm 6.1\%$) и более заметно в Гипп (на $26.8 \pm 13.1\%$); частота гамма-осцилляций при этом не изменялась. Изменений корреляционных межструктурных отношений не было выявлено ни в одной полосе частот.

Долговременные изменения. Долговременных сдвигов мощности осцилляторной активности ни в одном диапазоне частот не наблюдалось. Частота ритмической активности в большинстве исследованных структур также не изменялась; отмечалось лишь незначительное снижение частоты тетаритма в Гипп (на $11.0 \pm 5.0\%$). Вычисление Ккр обнаружило снижение межструктурных взаимодействий в тета-диапазоне между Гипп и ЭК (на $33.5 \pm 11.0\%$); отношения между другими структурами не изменялись ни в одной полосе частот. Таким образом, существенных долговременных сдвигов ритмических осцилляций и межструктурных взаимодействий, т.е. киндлинга, введение в МСО физиологического раствора не вызывало. Каких-либо изменений в поведении животных за время экспериментов также не было обнаружено. Гистологический контроль не выявил изменений состояния тканей мозговых структур.

Группа животных с введением глутамата

Кратковременные изменения. После введения глутамата наблюдались существенные изменения ритмической активности. Мощность тета-ритма повышалась в СМЯ, МСО и Гипп (на 27,9 \pm 7, 24,8 \pm 6,0, 22,6 \pm 8,0%) при незначительном снижении его частоты в Гипп (на 6,7 \pm 3,3%). В Гипп повышалась также мощность дельта-ритма, на 19,7 \pm 2,8%; частота дельта-осцилляций

при этом не изменялась. В других структурах нарушений в характеристиках дельтаосцилляций не наблюдалось. Гамма-осцилляции практически не изменялись, лишь в СМЯ несколько снижалась их мощность (на $15.7 \pm 11.0\%$) без изменения частоты. Обнаружено изменения межструктурных взаимодействий, а именно, повышалось значение Ккр для Гипп-Мин в дельта-полосе на $19.0 \pm 7.8\%$.

Долговременные изменения в фоновой активности. Введение L-глутамата в течение 35 дней в отличие от введения физиологического раствора, вызывало отчетливые долго длящиеся изменения осцилляторной активности во всех диапазонах частот. Так, в гиппокампе мощность тета-ритма достоверно снизилась на $30.2 \pm 16.2\%$; при этом снижение мощности тета-ритма обнаруживалось уже через 20 дней введения. Частота тета-ритма снизилась во всех исследуемых структурах: ЭК, СМЯ, Мин, МСО, Гипп (Ha 6.6 ± 0.9 , 9.5 ± 0.8 , 7.3 ± 4.4 , 6 ± 2.6 , $8.2 \pm 4.7\%$). У одного животного с длительной раскачкой (92 дня) мощность тета-ритма драматически снизилась во всех структурах: ЭК, СМЯ, Мин и Гипп (на $35,6 \pm 1,1$, $52,2 \pm 3,6$, $55,6 \pm 4,3$ и $63,3 \pm 3,5$ %). Мощность гамма-ритма также заметно уменьшилась во всех исследуемых структурах: в ЭК, СМЯ, Мин, МСО и, особенно сильно, в Гипп (на 18 ± 6 , $35,3 \pm 7,3$, $12,9 \pm 8,1$, $19,6 \pm 1,9$ и $46,1 \pm 5,5\%$) без существенного изменения его частоты. В то же время дельта-осцилляции изменялись слабо: существенных сдвигов мощности не произошло ни в одной из структур, в то время как частота слегка снизилась лишь в Гипп (на $7.6 \pm 3.6\%$). Наблюдались и изменения взаимодействий некоторых структур: значение Ккр в тета-диапазоне снизилось для Гипп-ЭК на $38 \pm 5,2\%$, а в гамма-полосе оно снизилось для MCO-Мин, на $25,2 \pm 12,4\%$. Таким образом, введение глутамата вызывало существенные кратковременные сдвиги ритмических осцилляций и межструктурных взаимодействий, что сохранялось на длительное время и приводило к изменениям фоновых мозговых ритмов.

Кроме этого, выявлялись и другие изменения: в спонтанной активности всех структур возникали бифазные высокоамплитудные события (интериктальные спайки). У некоторых животных через 2 месяца введения глутамата регистрировалась спонтанная судорожная активность. Наблюдались и изменения в поведении животных: они становились возбудимыми, демонстрировали автоматизмы (интенсивное и продолжительное умывание, жевание), застывание на длительное время, беспокойство;

регистрировалась также дрожь всего тела (стадия 2 по классификации Racine [24]); иногда наблюдались спонтанные ритмичные изгибания тела с потерей равновесия (стадия 3). Гистологические исследования показали формирование в гиппокампе аберрантных связей, обусловленные спрутингом цинк-содержащих аксонов нейронов зубчатой фасции.

Группа животных с введением глутамата и кинуреновой кислоты

Кратковременные изменения. средственно после введения веществ мощность тета-ритма незначительно, но достоверно снижалась в ЭК, СМЯ, Мин и МСО, соответственно на $15,4 \pm 0,2, 17,0 \pm 2,0,$ $8,7 \pm 0,2$ и $13,5 \pm 2,1\%$ без заметных сдвигов его частоты. Дельта-осцилляции повышались по мощности в Мин и МСО на $13,9 \pm 0,4$, и $11,6 \pm 0,7$ %, при этом их частота изменялась (снижалась) лишь в Гипп, на $13.2 \pm 1.4\%$. Гамма-осцилляции, напротив, снижались по мощности, но только в МСО на $17.6 \pm 0.5\%$ без изменения их частоты. Межструктурные отношения в этой группе животных кратковременно изменялись лишь в диапазоне гамма-частот, но они были достаточно сильно выражены: Ккр снижался для Гипп-ЭК и Гипп-Мин (на $56,4 \pm 2,9$ и $62,7 \pm 0,8$ %, p < 0,05).

Долговременные изменения в фоновой активности. Введение L-глутамата совместно с антагонистом ионотропных глутаматных рецепторов кинуреновой кислотой в течение 31-35 дней приводило к определенным сдвигам осцилляторной активности по сравнению с исходной. Так, в ЭК, СМЯ и Мин незначительно, но достоверно снизилась частота тета-ритма соответственно на 9.3 ± 2.5 , 9.5 ± 4.3 и $7.3 \pm 3.1\%$, без изменения его мощности. Интересно, что в гиппокампе не наблюдалось каких-либо значимых изменений тета-ритма по отношению к исходной активности. Не изменилась в гиппокампе и мощность дельта-осцилляций, хотя их частота заметно снизилась на $35,2 \pm 13,8\%$. В отличие от этого гаммаритм в Гипп подавлялся, его мощность снизилась на $50.8 \pm 6.2\%$, хотя частота не изменилась. В МСО существенно снизилась мощность тета-ритма (на $31,7 \pm 14,3\%$), в то время как его частотные характеристики не изменились. В других структурах не обнаружено долговременных изменений дельта- и гамма-осцилляций. В этой группе животных не выявлено также изменений межструктурных взаимодействий ни в одном диапазоне частот.

Таким образом, в этой группе животных в большинстве структур наблюдались отчетливо выраженные кратковременные

изменения осцилляторной активности во всех частотных диапазонах. Однако долговременные изменения были выражены значительно слабее, чем в группе с введением глутамата. Заметных изменений в поведении животных не выявлялось.

Данная работа впервые показала, что при ежедневном длительном (в течение 35 дней, а у некоторых животных до 92 дней) введении в МСО L-глутамата изменялась ритмическая активность в височных структурах мозга, — гиппокампе, энторинальной коре и миндалине; изменялись параметры осцилляций и в структуре промежуточного мозга, СМЯ, которая анатомически связана с МСО [25] и, как предполагается, является вторым пейсмекером тета-ритма в гиппокампе [22]

Наряду с изменениями электрической активности, показанными в данной работе, поведенческий и гистологический мониторинг продемонстрировал наличие явных признаков эпилептогенеза при киндлинге МСО, хотя он был выражен менее отчетливо, чем при электрическом киндлинге перфорирующего пути [2].

фармакологическом киндлинге МСО на поздних сроках раскачки обнаружены изменения осцилляторной активности во всех исследуемых структурах. Необходимо подчеркнуть, что наибольшие изменения наблюдались в тета-диапазоне: частота тета-ритма значимо снижалась во всех структурах; в гиппокампе тета-осцилляции существенно ослабевали также и по мощности на $30.2 \pm 16.2\%$. Ранее нами было показано, что гиппокампальные тета-осцилляции постепенно ослабевают и при электрическом киндлинге перфорирующего пути [19, 23]; это ослабление становилось еще более выраженным, если электростимуляция сопровождалась введением в МСО глутамата [2]. Снижение выраженности тета-осцилляций ранее было обнаружено и на пилокарпиновой модели эпилепсии [9, 20]. Интересно, что в нашей работе у интактных животных введение глутамата вызывало кратковременное повышение тета-осцилляций как в самой МСО, так и в гиппокампе (что подтверждает наши более ранние результаты [2]); при этом в СМЯ тета-ритм также усиливался, что указывает на контроль активности этой структуры со стороны МСО. Таким образом, нами обнаружено, что при длительной стимуляции МСО введением глутамата изменения тета-осцилляций противоположны их исходным кратковременным изменениям, вызываемым этим агонистом. Следовательно, киндлинг приводил к необратимым изменениям в нейронной внутрисептальной сети и, как следствие,

в сети связанных с МСО структур. Анализ литературы показывает, что при эпилептогенезе в септальной области (медиальной и латеральной) наблюдается массивная гибель клеток, преимущественно ГАМКергических, но также части холинергических [15, 17]; это может приводить к спрутингу аксонных коллатералей на освободившиеся синаптические локусы и перестройке как септальной сети, так и связей МСО с другими структурами [9]. В гиппокампе и энторинальной коре также обнаружена массовая гибель клеток при эпилептогенезе [5, 10, 14]. В итоге это может вызывать нарушение септо-гиппокампального ритмогенеза [8, 27] и приводить к снижению выраженности тета-осцилляций.

В данном исследовании выявлены также долговременные изменения гамма-ритма: во всех структурах снижалась его мощность, причем, в гиппокампе это снижение было очень существенным почти в два раза. Изменения гамма-ритма может быть следствием перестройки внутригиппокампальной сети вследствие гибели нейронов гиппокампа [5, 14]. В дельта-полосе активность незначительно снижалась лишь в гиппокампе, что может быть отражением изменений в таламо-кортикальной сети. Интересно, что ослабевали также и межструктурные взаимодействия, причем именно в тех диапазонах частот, которые подавлялись при киндлинге МСО: между Гипп и ЭК в тетадиапазоне и между МСО и Мин в гаммаполосе. Ослабление взаимодействий между Гипп и МСО было показано нами ранее на модели электрического киндлинга; оно усиливалось при введении глутамата в МСО [2, 23]. В данной работе с киндлингом МСО показано ослабление структурных коммуникаций также между другими областями мозга (Гипп-ЭК и МСО-Мин), что вносит вклад в понимание механизмов эпилептогенеза. Ослабление межструктурных взаимодействий может объяснять нарушения когнитивных функций, выявляемых при эпилепсии.

Очевидно, что в нарушение осцилляций и межструктурных взаимодействий, выявленных в нашей работе, кроме гибели нейронов, вносят вклад также и другие факторы, ведущие к сетевой реорганизации, такие, как активация глутаматных и ГАМК рецепторов, немедленных ранних генов, транскрипционных факторов, нейротрофических факторов и синтеза белков, а также изменения рецепторов, нейрогенез и синаптогенез (см. Morimoto et al., 2004).

Ранее предполагалось протекторное влияние тета-ритма в генерации судорожной активности и эпилептогенезе

[9, 19, 21]; при этом отмечалось, что тетаосцилляции подавляются при развитии ВЭ
[2, 3, 9, 13, 20, 21]. Данная работа свидетельствует, что гамма-осцилляции, которые часто сопровождают тета-ритм [27], также могут противодействовать эпилептогенезу: их выраженность существенно снижается при длительном киндлинге, сопровождающемся развитием эпилептического очага.

Как показали результаты, полученные на контрольных животных, изменения осцилляторной активности, вызванные глутаматом, не были обусловлены механическими воздействиями на МСО: введение физиологического раствора не приводило к выраженным кратковременным и долговременным изменениям активности в мозге.

Опыты с длительным введением антагониста ионотропных глутаматных рецепторов кинуреновой кислоты (совместно с глутаматом) отчасти показали специфичность воздействий глутамата при киндлинге МСО. Так, при длительной совместной инъекции антагониста с глутаматом в гиппокампе не наблюдалось каких-либо значимых изменений мощности тета-ритма по отношению к исходной активности, также, как и в контроле; в то же время изолированное введение глутамата вызывало резкое подавление его мощности (особенно на позних сроках) и частоты. В других структурах сохранилось снижение частоты тетаритма (кроме МСО); в то же время в самой МСО наблюдалось снижение его мощности, чего не было в группе с введением глутамата. Относительно гамма-ритма, его падение по мощности сохранилось лишь в гиппокампе (но оно было и в контрольной группе), в то время как в других структурах ослабления гамма-ритма не наблюдалось (исчезало). В этой группе животных не было выявлено и изменений межструктурных взаимодействий ни в одном диапазоне частот, также, как и в контрольной группе. Таким образом, изменения осцилляторной активности в этой группе животных были значительно менее выражены, чем в «глутаматной» группе. Однако полного «возк активности, наблюдаемой вращения» в контроле, не происходило. Это может объясняться, во-первых, тем, что частичное влияние L-глутамата сохранялось в результате его действия посредством метаботропных рецепторов, которые сохраняли свою активность при введении кинуреновой кислоты. Более того, кинуреновая кислота могла оказывать и собственные влияния на осцилляторную активность, подавляя через ионотропные рецепторы фоновое действие не только экзогенно вводимого агониста, но и эндогенного глутамата, которое имело

место в исходной активности. В частности, именно этим можно объяснить тот факт, что при длительном изолированном введении L-глутамата частота дельта-осцилляций в гиппокампе снижалась незначительно (на $7.6 \pm 3.6\%$), в то время как при совместном его введении с кинуреновой кислотой частота дельта-осцилляций снижалась значительно сильнее (на $35.2 \pm 13.8\%$).

Таким образом, проведенные электрофизиологические, поведенческие и гистологические исследования показали, что фармакологический киндлинг МСО может приводить к эпилептогенезу, при котором наблюдаются существенные изменения осцилляторной активности во многих структурах мозга. Результаты способствуют выяснению механизмов височной эпилепсии и разработке подходов для ее терапии.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 12-04-00776-а) и гранта президента РФ (ведущие научные школы, НШ 850.2012.4).

Список литературы

- 1. Асташева Е.В. Исследование осцилляторной активности и межструктурных взаимоотношений в лимбической системе мозга // Фундамент. исслед. 2011. Vol. 12. С. 699—703
- 2. Асташева Е.В., Кичигина В.Ф. Активация глутаматергической системы медиальной септальной области ускоряет эпилептогенез // Журн. высш. нерв. деят. — 2009. — Vol. 59. — C. 743—749.
- 3. Arabadzisz D., Antal K., Parpan F., Emri Z. et al. // Exper. Neurol. $-\,2005.-Vol.\,194.-P.\,76-90.$
- 4. Anderson K.L., Rajagovindan R., Ghacibeh G.A., Meador K.J., Ding M. // Cereb. Cortex. 2010. Vol. 20 P. 1604–1612.
- 5. Babb T. L., Kupfer W.R., Pretorius J.K., Crandall P.H., Levesque M.F. // Neuroscience 1991. Vol. 42. P. 351–363.
- 6. Benchenane K., Tiesinga P.H., Battaglia F.P. Oscillations in the prefrontal cortex: a gateway to memory and attention // Curr. Opin. Neurobiol. 2011. N 21. P. 475-485.
- 7. Bollimunta A., Mo J., Schroeder C.E., Ding M. // J. Neurosci. 2011. Vol. 31. P. 4935–4943.
- 8. Buzsáki G. Theta oscillations in the hippocampus $/\!/$ Neuron 2002. Vol. 33. –P. 325–340.
- 9. Colom L.V, Garcia A., Sanabria E.R. Castañeda M.T., Perez-Cordova, M.G. // J. Neurophysiol. 2006. Vol. 95. P. 3645–3653.
- 10. Covolan L., Mello L.E. Temporal profile of neuronal injury following pilocarpine or kainic acid-induced status epilepticus // Epilepsy Res. 2000. Vol. 39. P. 133–135.
- 11. Crunelli V., Hughes S.W. The slow (< 1 Hz) rhythm of non-REM sleep: a dialogue between three cardinal oscillators $/\!/$ Nat Neurosci. 2010. Vol. 13 P. 9–17
- 12. Csicsvari J., Jamieson B., Wise K.D., Buzsáki G. Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat $/\!/$ Neuron. -2003.- Vol. 37-P. 311-22.
- 13. Dugladze T., Vida I., Tort A.B., Gross A., Otahal J., Heinemann U., Kopell N.J., Gloveli T. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2007. Vol. 104. P. 17530–17535.
- 14. Engel J., Natural History of Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. How does kindling

- compare with other commonly used animal models? //Advances in Behavioral Biology. Vol. 55. P. 371–384.
- 15. Follesa P., Tarantino A., Floris S., Mallei A., Porta S., Tuligi G., Cagetti E., Caddeo M., Mura A., Serra M., Biggio G. // Molec. Brain Res. 1999. Vol. 70. P. 1–8.
- 16. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence // Trends Cogn. Neurosci. 2005. Vol. 9. P. 474–480.
- 17. Garrido-Sanabria, E.R., Castaneda, M.T., Banuelos, C., Perez-Cordova, M.G., Hernandez S., Colom, L.V. // Neuroscience 2006 Vol. 142. P. 871–883.
- 18. Girardeau G., Zugaro M. Hippocampal ripples and memory consolidation // Curr. Opin. Neurobiol. 2011. Vol. 21. P. 452–459.
- 19. Kitchigina V.F., Butuzova M.V. Theta activity of septal neurons during different epileptic phases: The same frequency but different significance? // Exper. Neurol. -2009.- Vol. 216.- P. 449-458.
- 20. Marcelin B., Chauvière L., Becker A., Migliore M., Esclapez M., Bernard C. // Neurobiol. Dis. 2009. Vol. 33. P. 36–47.
- 21. Miller J.W., Turner G.M., Gray B.C. Anticonvulsant effects of the experimental induction of hippocampal theta activity // Epilepsy Res. 1994. Vol. 18. P. 195–204.
- 22. Oddie S.D., Bland B.H., Colom L.V., Vertes R.P. // Hippocampus. 1994. Vol. 4. P. 454–473.
- 23. Popova I.Yu., Sinelnikova V.V, Kitchigina V.F. Disturbance of the correlation between hippocampal and septal EEGs during epileptogenesis // Neurosci. Letters. 2008. Vol. 442. P. 228–233.
- 24. Racine R.J. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. // Electroencephalogr. Clin Neurophysiol. 1972. Vol. 32. P. 281–294.
- 25. Vertes R.P. Brainstem afferents to the basal forebrain in the rat $/\!/$ Neuroscience. 1988. Vol. 24. P. 907–935.
- 26. Vinogradova O.S. Expression, control and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm // Progr. Neurobiol. -1995. Vol. 45. P. 523–583.
- 27. Wang X.-J. Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition // Physiol. Rev. 2010. Vol. 90. P. 1195–1268.

References

- 1. Astasheva E.V. Issledovanie oscillyatornoj aktivnosti i mezhstrukturnyx vzaimootnoshenij v limbicheskoj sisteme mozga // Fundament. issled. 2011. Vol. 12. pp. 699–703.
- 2. Astasheva E.V., Kichigina V.F. Aktivaciya glutamatergicheskoj sistemy medial'noj septal'noj oblasti uskoryaet e'pileptogenez // Zhurn. vyssh. nerv. deyat. 2009. Vol. 59. pp. 743–749.
- 3. Arabadzisz D., Antal K., Parpan F., Emri Z. et al. // Exper. Neurol. 2005. Vol. 194. pp. 76–90.
- 4. Anderson K.L., Rajagovindan R., Ghacibeh G.A., Meador K.J., Ding M. // Cereb. Cortex. 2010. Vol. 20 pp. 1604–1612.
- 5. Babb T.L., Kupfer W.R., Pretorius J.K., Crandall P.H., Levesque, M.F. // Neuroscience 1991. Vol. 42. pp. 351–363.
- 6. Benchenane K., Tiesinga P.H., Battaglia F.P. Oscillations in the prefrontal cortex: a gateway to memory and attention // Curr. Opin. Neurobiol. 2011. 21. pp. 475–485.
- 7. Bollimunta A., Mo J., Schroeder C.E., Ding M. // J. Neurosci. 2011. Vol. 31. pp. 4935–4943.
- 8. Buzsáki G. Theta oscillations in the hippocampus $/\!/$ Neuron –2002. Vol. 33, pp. 325–340.
- 9. Colom L.V, Garcia A., Sanabria E.R. Castañeda M.T., Perez-Cordova M.G.// J. Neurophysiol. 2006. Vol. 95. pp. 3645–3653.
- 10. Covolan L., Mello L.E. Temporal profile of neuronal injury following pilocarpine or kainic acid-induced status epilepticus // Epilepsy Res. 2000. Vol. 39. pp. 133–135.

- 11. Crunelli V., Hughes S.W. The slow (< 1 Hz) rhythm of non-REM sleep: a dialogue between three cardinal oscillators // Nat Neurosci. 2010. Vol. 13 pp.9–17
- 12. Csicsvari J., Jamieson B., Wise K.D., Buzsáki G. Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat // Neuron. 2003. Vol. 37 pp. 311–22.
- 13. Dugladze T., Vida I., Tort A.B., Gross A., Otahal J., Heinemann U., Kopell N.J., Gloveli T. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2007. Vol. 104. pp. 17530–17535.
- 14. Engel J. Natural History of Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. How does kindling compare with other commonly used animal models? //Advances in Behavioral Biology. Vol. 55. pp. 371–384.
- 15. Follesa P., Tarantino A., Floris S., Mallei A., Porta S., Tuligi G., Cagetti E., Caddeo M., Mura A., Serra M., Biggio G. // Molec. Brain Res. 1999. Vol. pp. 70. 1–8.
- 16. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence // Trends Cogn. Neurosci. 2005. Vol. 9. pp. 474–480.
- 17. Garrido-Sanabria, E.R., Castaneda, M.T., Banuelos, C., Perez-Cordova, M.G., Hernandez S., Colom, L.V.// Neuroscience 2006 Vol. 142. pp. 871–883.
- 18. Girardeau G., Zugaro M. Hippocampal ripples and memory consolidation $/\!/$ Curr. Opin. Neurobiol. 2011. Vol. 21. pp. 452–459.
- 19. Kitchigina V. F., Butuzova M.V. Theta activity of septal neurons during different epileptic phases: The same frequency but different significance? // Exper. Neurol. 2009. Vol. 216. pp. 449–458.
- 20. Marcelin B., Chauvière L., Becker A., Migliore M., Esclapez M., Bernard C. // Neurobiol. Dis. 2009. Vol. 33. pp. 36–47.
- 21. Miller J.W., Turner G.M., Gray B.C. Anticonvulsant effects of the experimental induction of hippocampal theta activity // Epilepsy Res. 1994. Vol. 18. pp. 195–204.
- 22. Oddie S.D., Bland B.H., Colom L.V., Vertes R.P. # Hippocampus. 1994. Vol. 4. pp. 454–473.
- 23. Popova I.Yu., Sinelnikova V.V, Kitchigina V.F. Disturbance of the correlation between hippocampal and septal EEGs during epileptogenesis // Neurosci. Letters. 2008. Vol. 442. pp. 228–233.
- 24. Racine R.J. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. // Electroencephalogr. Clin Neurophysiol. 1972. Vol. 32. pp. 281–294.
- 25. Vertes R.P. Brainstem afferents to the basal forebrain in the rat // Neuroscience. 1988. Vol. 24. pp. 907–935.
- 26. Vinogradova O.S. Expression, control and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm // Progr. Neurobiol. 1995. Vol. 45. pp. 523–583.
- 27. Wang X.-J. Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition // Physiol. Rev. 2010. Vol. 90. pp. 1195–1268.

Рецензенты:

Куликов А.В., д.б.н., ученый секретарь, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук», зав. сектором экспериментальной трансплантологии, г. Пущино;

Журавлева З.Н., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории Системной организации нейронов, ФГБУН «Институт биофизики клетки Российской академии наук», г. Пущино.

Работа поступила в редакцию 11.02.2013.