

СИСТЕМНІ МЕХАНІЗМИ ЕПІЛЕПСІЇ

Одеський національний медичний університет

Сьогодні накопичено велику кількість знань про загальні принципи організації нервової системи, молекулярно-клітинні механізми її діяльності, зроблені важливі кроки на шляху розкриття базисних механізмів життєдіяльності мозку, закладені основи для розуміння нейропатологічних механізмів виникнення і розвитку хвороб мозку. У розкриття цих нейрофізіологічних механізмів останніми роками внесли великий вклад вітчизняні вчені — П. Г. Костюк, О. А. Кришталь, М. Ф. Шуба, І. С. Магура, а також численні закордонні колеги. Однак залишається безліч «білих плям» у розумінні патологічних механізмів і, як результат, у лікуванні хронічних захворювань нервової системи, які в багатьох країнах сьогодні випереджають за поширеністю захворювання серцево-судинної системи.

Основною висхідною силою в експериментальній і клінічній нейробіології є визнання того факту, що патологічний процес демаскує інфраструктуру регуляторних механізмів взаємодії різних нервових центрів і систем та дозволяє, таким чином, досліджувати шляхи організації нормальних функцій мозку. Різні форми ураження мозку можуть слугувати моделлю для вивчення тих чи інших, у тому числі, фундаментальних основ структурно-функціональної організації не тільки змінених хворобою, а й нормальних функцій мозку.

Епілепсії в цьому відношенні належить особливе місце. Епілепсія — одне з найпоширеніших захворювань центральної нервової системи (ЦНС) — у світі більше ніж 65 млн хворих на епілепсію — головним чином, серед дітей та осіб молодого віку. Кількість хворих зростає з року в рік у зв'язку з погіршенням екологічних умов, зростанням травматизму, стресів, різних інфекцій. З іншого боку, такі особливості захворювання, як поєднання пароксизмальних і сталих постійних змін окремих функцій дозволяє отримати унікальні дані про функціональні властивості мозку. Епілепсія, за влучним висловом видатного канадського невролога Г. Джаспера, є «... вікном, що дозволяє стежити за роботою мозку...».

Існує багато препаратів, які застосовуються для припинення епілептичних нападів (протисудомні, транквілізатори, антидепресанти та ін.). Але нерідко після припинення застосування ліків напади знову повертаються. Тому постає питання щодо нейрофізіологічних механізмів епілепсії. З того часу, як англійський невролог Дж. Х. Джексон і російський лікар О. Я. Кожевников описали вогнищеві форми цієї хвороби, вважали, що при епілепсії виникає епілептичне вогнище і моно- або полісинаптичні шляхи для розповсюдження епілептичної активності (ЕпА). Це була відповідь. Втім, якщо нейрохірург видаляє епілептичне вогнище, чи завжди припиняються напади? Ні. Часто напад

ди залишаються. Якщо лауреат Нобелівської премії Р. Сперрі перетинав міжпівкульові комісури — шляхи розповсюдження епілептичних розрядів, то чи завжди спостерігалось припинення нападів? Ні. Приблизно в одній третині хворих нейрохірургічне лікування не привело до успіху. Ефективність медикаментозного лікування також є вкрай низькою. Якщо у світі 70 % хворих живуть без нападів за умов підбору ефективного препарату, то у нас ця цифра — не більше ніж 10–15 %. Проте понад 30 % хворих є резистентними, тобто нечутливими до терапії, у тому числі до нових протиепілептичних препаратів третього покоління. Це мільйони хворих. Про що це може свідчити? Це говорить про те, що епілепсія зумовлена не лише епілептичним вогнищем або вогнищами, і це не просто безліч вогнищ, а надзвичайно складна система, яка має у своїй структурі різні мозкові утворення, включаючи практично весь мозок.

Уявлення мого вчителя академіка Г. М. Крижановського про роль гіперактивних детермінантних структур у патології нервової системи і про генераторні механізми нейропатологічних синдромів, що характеризуються гіперактивністю систем [1], дозволили пояснити низку важливих патологічних особливостей цих синдромів, відтворити багато з них у експерименті та розробити нові підходи в їхній терапії. З зазначених позицій здійснено теперішній аналіз, присвячений з'ясу-

ванню ролі епілептичних систем (ЕС) у патогенетичних механізмах епілепсії. Вихідною передумовою для дослідження була оцінка провідного епілептичного вогнища як гіперактивної детермінантної структури, яка патологічно змінює систему, визначає її поведінку, стимулює інші осередки збудження й об'єднує їх у комплекси, що являють собою ЕС різного ступеня складності. Як відомо, епілепсія — це захворювання, яке може мати не тільки різні клінічні прояви та лікувальні підходи, а й механізми, які лежать в її основі. Добрим прикладом виникнення різних видів судом є посттравматичні епілепсії, які класифікуються за часом виникнення після черепно-мозкової травми як найбільш ранні, ранні та пізні. При цьому час варіює від кількох хвилин до кількох років. Для виникнення таких судомних нападів необхідний різний час.

Їхні прояви мають різні механізми і нейронні мережі, що формують різні ЕС. Це було переконливо продемонстровано за умов моделювання епілепсії різними способами, у тому числі формуванням моделей вогнищевої епілепсії. Так, використовуючи класичну модель вогнищевої епілепсії у котів, запропоновану ще Н. Matsumoto і С. Ajmone-Marsan (1964), нами було виявлено, що вогнища збудження, викликані локальною аплікацією стрихніну на кору головного мозку, являли собою фокуси ЕпА і в них реєструвалися характерні пікові потенціали. При застосуванні відносно слабких розчинів епілептогену активність у них була невисокою та характерною особливістю цих вогнищ було те, що вони генерували потенціали асинхронно і незалежно один від одного. При створенні но-

вого вогнища в суміжній зоні неокортекса за допомогою більш сильного розчину або кришталіка стрихніну в його фокусі реєструвалася значна ЕпА у вигляді характерних трифазних потенціалів. У міру її формування підвищувалась амплітуда ЕпА в раніше створених осередках і збільшувалася синхронізація їхньої активності з генерацією потенціалів у новому вогнищі. Таким чином, виникав єдиний функціональний комплекс ЕпА, який складався з усіх трьох осередків, у якому організуючу роль відіграло найбільш потужне вогнище.

Для того щоб переконатися, що саме цей осередок відіграє детермінуючу роль в утворенні такої ЕС і визначенні характеру її роботи, були проведені дослідження з фармакологічним гальмуванням або хірургічним видаленням цього та інших вогнищ. Експериментальні дослідження виявили, що пригнічення активності в найбільш потужному осередку або екстирпація даного вогнища приводили до зменшення потенціалів у інших осередках і розпаду епілептичного комплексу. Якщо ж пригнічували активність у будь-якому іншому вогнищі, то комплекс зберігався і осередки функціонували в єдиному режимі, нав'язаному найбільш потужним вогнищем ЕпА, яке відіграло роль детермінантного провідного осередку. Детермінантні властивості осередку не можна було пов'язати з його локалізацією у тій чи іншій зоні кори головного мозку. Більш того, детермінантні та залежні осередки могли бути створені у різних півкулях мозку, що виключало дифузію епілептогена по неокортексу. Зазначені особливості взаємодії між епілептичними вогнищами не залежали також від нейрохімічної приро-

ди вогнищ. Наочним прикладом такого роду гетерогенних комплексів можуть бути дослідження, у яких вогнища створювалися за допомогою різних епілептогенів, які викликають різні патерни ЕпА (рис. 1).

На висоті розвитку процесу всі осередки комплексу генерували синхронний патерн ацетилхолін-подібної активності в режимі детермінантного вогнища. З наведених даних випливає, що основною властивістю вогнища, яке перетворює його на детермінантну структуру, є високий рівень генерованого ним збудження. Як показали наші дослідження, один з механізмів детермінації полягає в тому, що структура з високим рівнем збудження генерує інтенсивну імпульсацію, яка досягає за допомогою моно- і полісинаптичних шляхів інших відділів неокортекса і долає в цих ділянках кори механізми регулювання власної активності. Цей висновок про механізми визначального впливу детермінантного вогнища узгоджується з уявленнями про роль інтенсивності імпульсації з первинного вогнища до індукованих вторинних, а також з даними про роль об'єднання мікродомів епілептичних нейронів у макродомени та трансформації мікросудом у макросудоми. Висловлено думку про участь інших механізмів у подібних перетвореннях, зокрема, у зростанні рівня позаклітинного калію і втрати механізмів гальмівного контролю [2; 3].

Показано, що гальмівні механізми парадоксальним чином можуть посилювати синхронізацію ЕпА, наприклад, порушення балансу хлору може спричинити ГАМК-ергічну деполаризацію нейронів або в результаті синхронного відновлення активності великих по-

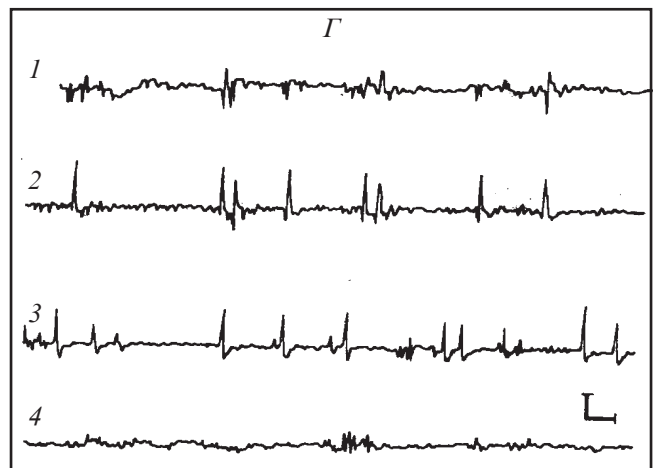
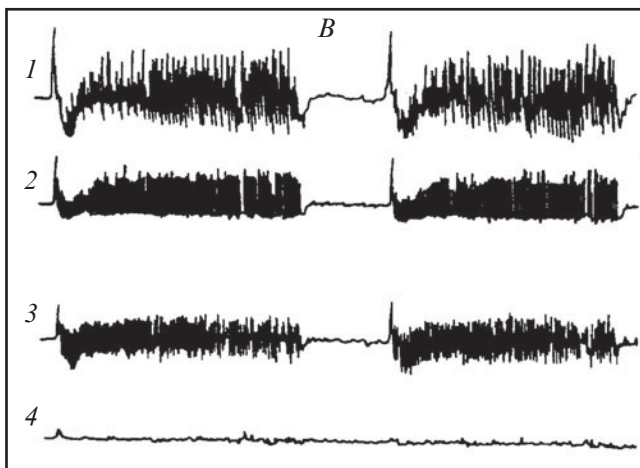
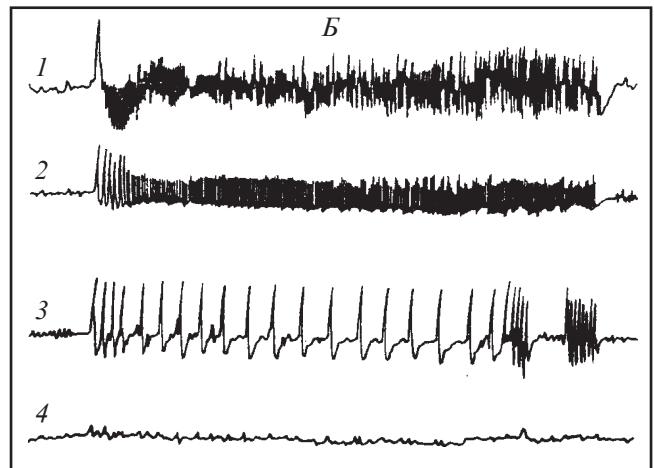
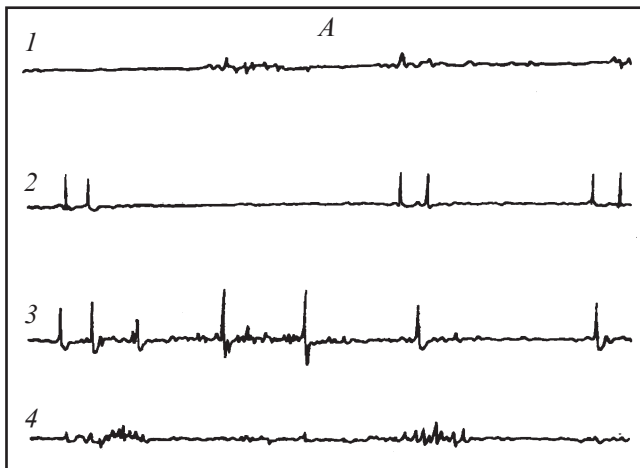


Рис. 1. Формування у корі головного мозку kota комплексу епілептогенних вогнищ під впливом детермінантного вогнища і розпад комплексу за умов пригнічення цього вогнища:

А — розрізнені вогнища зі слабкою епілептичною активністю у різних ділянках кори, викликані аплікацією різних конвульсантів: зона 1 — орбітальна кора до нанесення конвульсантів; зона 2 — коронарна звивина, аплікація 0,5 % розчину натрієвої солі пеніциліну; зона 3 — задня сигмоподібна звивина, аплікація 0,1 % розчину стрихніну; зона 4 — передня сигмоподібна звивина, конвульсант не додавався;

Б — 1 хв після аплікації 10 % розчину ацетилхоліну і 0,5 % розчину прозерину на зону 1. Поява характерних для ацетилхоліну судомних розрядів у вигляді гіперсинхронізованого пікового розряду і подальшого тривалого високоамплітудного і високочастотного судомного асинхронного розряду; трансформація патерна активності в осередку у зоні 2; виникнення

характеристик, подібних до ацетилхолінової активності; трансформація патерна активності у зоні 3; збільшення частоти окремих пік-хвильових комплексів і зростання їхньої амплітуди у порівнянні з попередньою активністю (рис. 3, *а*); в зоні 3, яка не піддавалася попередньо слабкій дії конвульсанту, характер активності не змінений;

В — заключна стадія формування комплексу епілептичних вогнищ зон 1, 2 і 3 з єдиним ацетилхоліновим патерном активності, індукованим вогнищем у зоні 1, який відіграє роль детермінантного вогнища; у зоні 4 електрична активність не змінена, вплив детермінантного вогнища не виявляється;

Г — розпад комплексу та виникнення розрізнених осередків слабкої епілептичної активності в зонах 2 і 3 за умов пригнічення активності детермінантного вогнища у зоні 1. У зоні 4 активність, подібна до висхідної (рис. 3, *а*).

Калібрування — 500 мкВ, 1 с

пуляцій нейронів після їхнього гальмування. У механізмах синхронізації ЕпА нейронів важливу роль відіграють також ефаптичні механізми [2–4].

Таким чином, такі багато-вогнищеві функціональні комплекси є моделями найпростішої ЕС, що складається з динаміч-

но взаємозалежних частин, які працюють у єдиному режимі під впливом детермінантного вогнища. Термін «епілептична система» не новий. Вона містить структури, осередки, джерела генерації ЕпА і нейронні шляхи, якими відбувається поширення розрядів до інших ді-

лянок мозку і які не обов'язково належать до єдиної мозкової системи. Проте за таких умов залишаються нез'ясованими особливості взаємодії між ланками, частинами системи та їхня роль, що і визначає нові властивості, характерні для їхньої інтеграції та системи в цілому.

Ми виходимо з уявлень, що ЕС є одним із прикладів більш загального поняття — патологічної системи, яка являє собою, згідно з визначенням академіка Г. М. Крижановського, нову патологічну інтеграцію на рівні нейрональних і системних взаємодій. Головною біологічною ознакою патологічної системи, що відрізняє її від фізіологічної системи, є дезадаптивне або пряме патогенне значення її діяльності для організму. Нам уявляється, що такий підхід до визначення ЕС, її критеріїв як окремого прояву патологічної системи є ближчим до визначення поняття «система», яке використовується в техніці, математиці та інформаційних технологіях. Згідно з цими уявленнями, система — це сукупність, або набір, різних елементів, які разом володіють властивостями або дозволяють отримати результати, неможливі для окремих елементів, що входять до складу системи. Елементи або частини можуть складатися з людей, обладнання, програмного забезпечення, засобів, політики, тобто всього, що потрібно для отримання результатів на рівні системи [5]. Результати, отримані системою, можуть містити функції, поведінку, якості, які виникають на системному рівні, властивості, характеристики та прояви. У результаті переходу від часткового до загального у системі з'являються нові якості, зумовлені та викликані, насамперед, взаємодіями між окремими складовими частинами системи (E. Rechtin, 2000). Хоча це визначення в основному пов'язане з людською діяльністю, тим не менше, воно дозволяє зрозуміти суть поняття «система» — як наявність динамічних взаємодій між її частинами і загальною поведінкою, що вини-

кає внаслідок цих взаємодій, коли всі частини системи працюють разом. Наприклад, годинник є повноцінно працюючим пристроєм для вимірювання часу тільки в разі, коли всі його складові деталі зібрані разом і злагоджено функціонують. Концептуально близьке до наведеного вище розуміння ЕС, яке викладене G. Avanzini et al. (2006) для системного аналізу деяких клінічних форм епілепсії [6].

Наведені вище приклади формування багатоговогневого епілептичних комплексів чітко продемонстрували, що детермінантне вогнище є системоформуючим фактором і ключовою керуючою ланкою ЕС, яка значною мірою визначає характер її діяльності. Дані про особливості формування таких простих ЕС ґрунтувалися на аналізі ЕЕГ-характеру нейрональної активності вогнищ ЕпА в неокортексі. Разом з тим обмеження можливої кількості імплантованих електродів і, відповідно, кількості реєстрованих структур, слугувало стимулом до розробки нових систем аналізу, які базуються на використанні більшої кількості електродів і комбінування ЕЕГ з МРТ [7].

Ефективність використання таких систем продемонстрована не тільки для поліпшення виявлення локалізації вогнищ ЕпА у пацієнтів — кандидатів на нейрохірургічне втручання, але і дозволяє з високою точністю ідентифікувати зони, у яких починається генерація ЕпА. Проте в експериментальних дослідженнях застосування таких методів вельми обмежене і рутинна ЕЕГ з використанням, за можливості, більшої кількості електродів залишається одним з основних і досить інформативних методів аналізу.

Прикладом останнього може бути те, що в низці експери-

ментальних досліджень було відзначено, що формування багатоговогневого функціонального комплексу, як порівняно простої ЕС із єдиним режимом роботи її частин, під впливом детермінантного вогнища може здійснюватися досить складним чином. Після утворення розрізнених осередків ЕпА аплікацією слабкого розчину стрихніну, створення потужного вогнища збудження нанесенням кристаліка стрихніну викликало посилення активності в одних осередках і гальмування та зникнення активності в іншому вогнищі. Таким чином, по відношенню до даного фокуса ЕпА сильніше вогнище проявило себе як домінантна структура. Надалі, за умов збільшеної активності останнього, з'явилися розряди і в раніше загальмованому вогнищі, причому вони відразу стали синхронізованими з розрядами в інших осередках, і таким чином, виник функціональний комплекс, що складався з кількох вогнищ з єдиним режимом роботи.

З викладеного видно, що один і той же осередок ЕпА, як функціональна структура, може поводити себе по-різному по відношенню до інших осередків: по відношенню до одного з них він є домінантним, тобто пригнічує активність цього вогнища, по відношенню до іншого — детермінантним, тобто підсилює активність цього вогнища і визначає його характер. Дослідження показали також, що домінантні відносини можуть бути тимчасовими, являючи собою етап у здійсненні впливів детермінанти. Дуже складні впливи з проявами різних форм домінантних відносин описані й на інших моделях вогнищевої активності в корі головного мозку, наприклад, у лабораторії В. С. Русінова.

Клінічні спостереження, у тому числі з використанням багатьох внутрішньомозкових електродів, демонструють, що такі співвідношення можуть спостерігатися за умов багатоголищцевої епілепсії у пацієнтів [3; 4].

Очевидно також, що назва провідного вогнища ЕпА як домінуючого є принципово невірною у строгому сенсі слова, тому що домінуючою є функціональна структура, яка пригнічує активність інших структур, що і забезпечує її домінування. Провідний же епілептичний осередок не пригнічує, а навпаки, індукує і посилює активність інших вогнищ, детермінуючи при цьому їхню поведінку на певних етапах процесу епілептизації. Тому його слід називати не домінуючим, а детермінуючим. Ці термінологічні уточнення мають принципове значення, бо з ними пов'язані істотні відмінності не тільки в оцінці процесу, а й у лікувальній тактиці. Очевидно, якщо вогнище є детермінуючим, його слід ліквідувати, для того щоб ліквідувати ЕС (комплекс вогнищ). Якщо ж вогнище є домінуючим, то його видалення може сприяти організації та прояву інших вогнищ (раніше загальмованих) і всього комплексу [8; 9].

Виникло питання про роль власне кортикальних механізмів і субкортикальних структур у реалізації цих процесів під час формування епілептичних комплексів вогнищ. З цією метою були проведені дослідження з вивчення особливостей формування епілептичних комплексів за умов вимкнення різних мозкових структур у реалізації досліджуваних процесів. Використовували препарати так званого сплячого і несплячого мозку, а також «ізольованої» кори. На препаратах *encephalé isolé* (пе-

рерізання на рівні С1) та після перетинання варолієвого мосту відзначався стійкий фон різко десинхронізованої активності ЕЕГ. На таких препаратах були отримані подібні результати у формуванні комплексів — ЕС. Після перетинання середнього мозку (препарат *cerveau isolé*) на ЕЕГ рееструвалися чітко виражені генералізовані спалахи веретен — «сплячий мозок». За цих умов різко підвищувалася чутливість кори мозку до дії судомних агентів: вогнища виникали за умов аплікації слабших концентрацій судомних речовин (рис. 2).

Такі вогнища формувалися швидше і легше об'єднувалися у комплекс, який працює в єдиному режимі. При цьому прискорювалася взаємодія з віддаленими кірковими зонами. Крім того, на відміну від комплексу в корі інтактного мозку або на тлі спінальної деаферентації, багатоголищцевий функціональний комплекс еволюціонував у генералізовану ЕпА, яка охоплювала різні, у тому числі, і не оброблені епілептогеном, ділянки кори. За цих умов судомні пароксизми виникали повторно без спеціальної провокації (рис. 2). Таким чином, посилення синхронізації ЕЕГ після мезенцефалічного перерізання підвищувала здатність кори до виникнення гіперсинхронних потенціалів і розвитку судомних нападів.

В ізольованому неокортексі також зберігалася здатність до формування функціонального комплексу, який працює в режимі гіперактивної детермінанти. Отже, повне вимкнення аферентної імпульсації і таламокортикальних взаємодій (*cortex isolé*) не перешкоджає гіперсинхронізації нейронних елементів кори, формуванню складних функціональних комплексів, що

працюють за жорстко програмним типом під впливом гіперактивної детермінанти і генерації ЕпА в корі. У прикладному плані ці факти свідчать про те, що синдром багатоголищцевої епілепсії може мати принципово кірковий генез і визначатися власними внутрішньокірковими механізмами синхронізації.

Підкірково-стовбурові структури при цьому синдромі відіграють, головним чином, модулюючу роль. Вельми важливо те, що як і за умов інтактного мозку, виявлено значення співвідношення між інтенсивністю збудження, що генерується в детермінуючому вогнищі та станом механізмів саморегуляції в інших ділянках кори у реалізації ефектів, які викликаються детермінуючим вогнищем. Вплив останнього виявлявся, насамперед у ділянках кори, оброблених епілептогеном і не виявлявся в інтактних зонах кори. Таким чином, формування в тих чи інших кіркових зонах вторинних вогнищ ЕпА під впливом детермінуючого вогнища, що видається зовні як випадковий процес, насправді, зумовлено, крім особливостей морфофункціональних взаємозв'язків між різними ділянками кори, відмінностями у рівні збудливості, станом гальмівного контролю і механізмами регулювання інтенсивності збудження у цих ділянках кори [8].

Дані про функціональну нерівноцінність детермінуючого і залежних осередків багатоголищцевого епілептичного комплексу слугували передумовою для проведення досліджень з диференційованого виявлення цих вогнищ. Виявлено, що гальмування активності кори в умовах ефірного або фторотанового наркозу, викликає зменшення і подальше зникнення ЕпА спочатку у залежних осе-

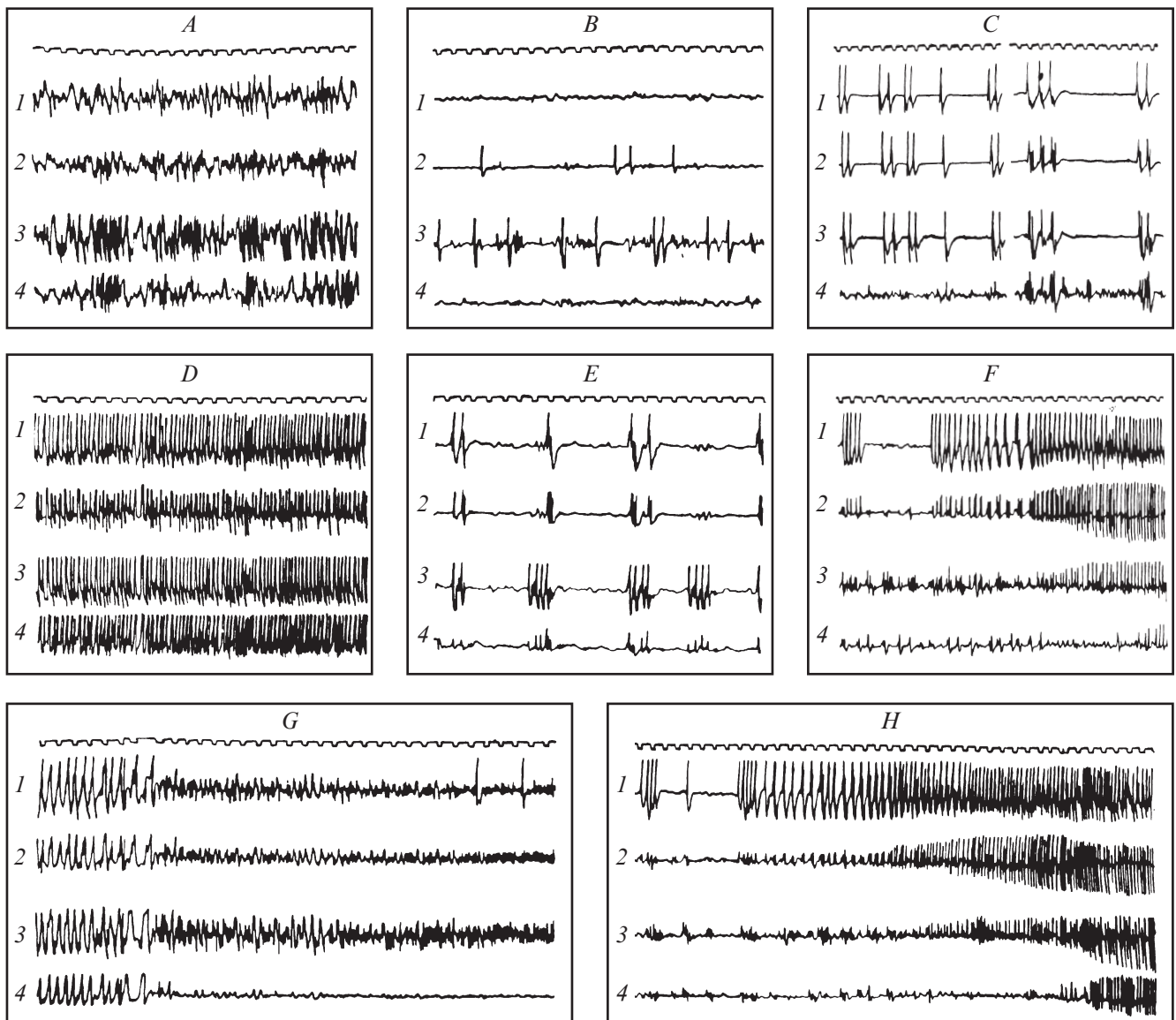


Рис. 2. Формування функціонального комплексу вогнищ і виникнення генералізованої судомної активності під впливом детермінантного вогнища в умовах *serveau isolé*: *A* — вихідний фон ЕКоГ через 3 год після перетинання; *B* — через 5 хв після аплікації 0,05 % розчину стрихніну на зони 2 і 3; *C* — формування детермінантного вогнища шляхом аплікації 1 % розчину стрихніну на зону 1 та формування функціонального комплексу; *D* — через 20 хв з моменту утворення детермінантного вогнища; *E* — через 21 хв після формування детермінантного вогнища, виникнення генералізованої судомної активності з залученням інтактних від стрихніну ділянок кори (зона 4); *F, G, H* — динаміка змін режиму активності епілептичного комплексу в наступні інтервали часу (*F* — 14,50; *G* — 15,00; *H* — 15,08); 1 — орбітальна, 2 — ектосільвієва, 3 — коронарна, 4 — передня сигмоподібна звини. Калібрування — 100 і 500 мкВ, відмітка часу — 1 с

редках і збереження у детермінантному. Подібна закономірність гальмування ЕПА спочатку у залежних осередках, а потім у детермінантному відзначалася також під час застосування різних протисудомних препаратів (рис. 3).

Якщо ж на стадії гальмування ЕПА в усіх осередках комп-

лексу тварині вводили бемеGRID, який підвищує загальний рівень збудливості мозку, то зазначалася поява ЕПА спочатку в ділянці колишнього детермінантного вогнища, а потім у зонах колишніх залежних осередків і відновлення активності всього комплексу. Таким чином, наведені дані свідчать про можли-

вість диференційованого визначення детермінантного і залежних вогнищ комплексу. Функціональне посилення патологічної детермінанти слабшає за умов її поширення ЦНС. Тому найбільш віддалені від детермінантного вогнища залежні осередки відчувають відносно менший його вплив. Цим поясню-

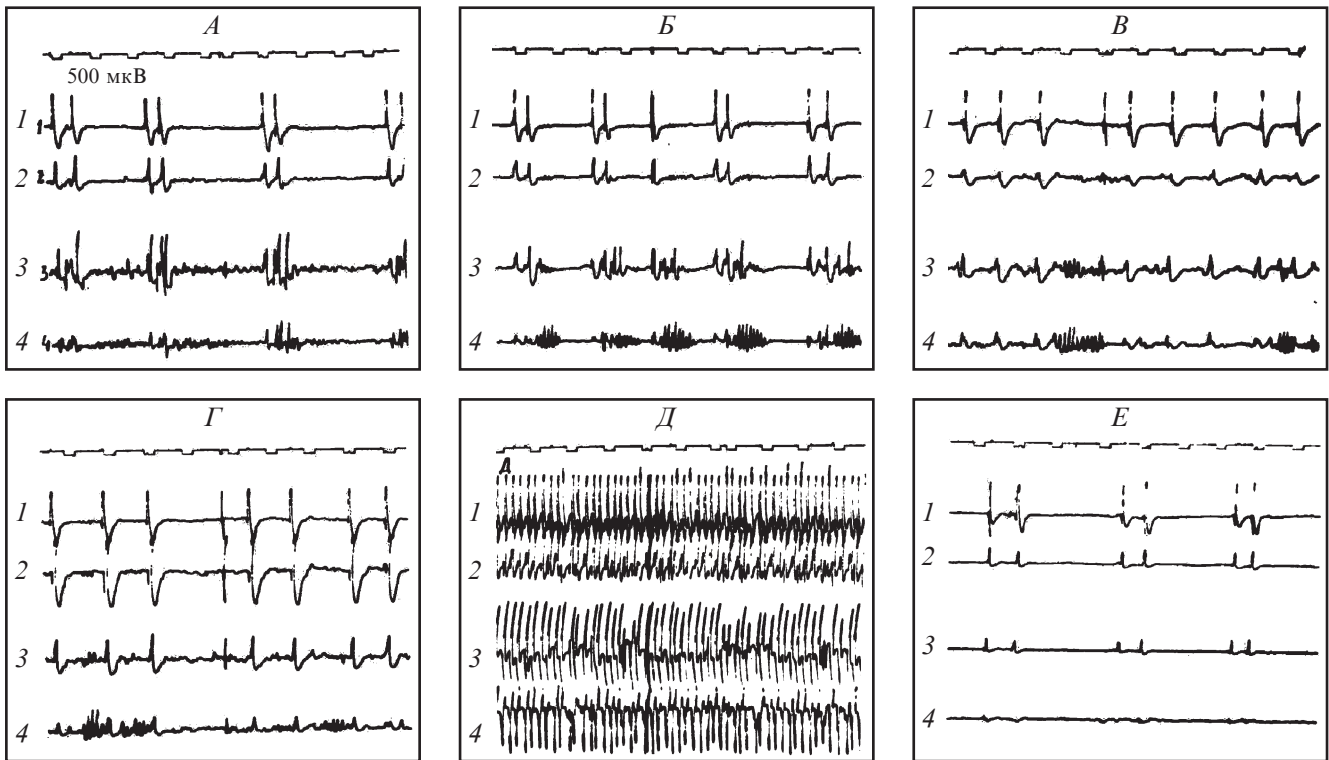


Рис. 3. Вплив фторотану і бемегриду на епілептичний комплекс у корі головного мозку: А — стан комплексу до, Б — через 2 хв, В — через 12 хв після припинення останньої інгаляції фторотану; Г — через 12 с; Д — через 3 хв після внутрішньовенного введення 1,0 % бемегриду; Е — через 3 хв після інгаляції фторотану; 1 — середня, 2 — передня, 3 — задня сигмоподібна; 4 — коронарна звивини; параметри електростимуляції: 220 імп/с; 0,5 мс; 4,5 В; відмітка часу: 1 с, калібрування — 500 мкВ

ється той факт, що гальмування ЕС як в умовах природної ліквідації, так і під час дії фармакологічних засобів або під впливом електростимуляції відповідних структур мозку, починається з віддалених її ланок (рис. 4). Поряд з цим зазначені експериментальні дослідження є у відомому відношенні моделлю лікувальних втручань і демонструють, що тільки ліквідація активності детермінантного вогнища здатна викликати розпад епілептичного комплексу як єдиної ЕС. Ліквідація залежних осередків не давала такого ефекту.

Разом з тим це були гострі досліди, гострі осередки ЕпА. З клінічної точки зору, найбільший інтерес становлять такі моделі, що імітують процес епілептогенезу, який повільно розвивається. Хотілось би зауважи-

ти, що виникнення судом — це ще не епілепсія. Судоми можна легко спровокувати як у людей, так і у тварин, але це не є епілепсія. Епілепсія може бути визначена як хронічний стан мозку, за умов розвитку якого епілептичні напади виникають стійко, спонтанно або без видимих причин.

Модель кіндлінгу сьогодні є однією з найбільш загальноприйнятих релевантних моделей хронічної епілепсії, яка створюється за допомогою електричних або хімічних стимуляцій структур ЦНС. Вивчення послідовності розвитку поведінкових і електрографічних судомних проявів під час розвитку кіндлінгу показало, що процес підготовки мозку до нападу за умов кіндлінгу починається задовго до його маніфестації і складається з двох етапів. На

першому етапі — латентній, доклінічній стадії організації ЕС знижуються пороги збудливості, зростає рівень активності в усе більшій кількості структур мозку, в цей час розширюються внутрішньо- і міжпівкульові функціональні зв'язки. Інакше кажучи, розгортаються події, які готують мозок до відтворення активності, яка нав'язана йому провідним епілептичним вогнищем. Не випадково, автор моделі Г. Годдард назвав цей феномен «кіндлінг», що в перекладі означає «займання», «розгойдування», «розпалення».

Другий етап характеризується поширенням епілептичного збудження мозком і посиленням процесів синхронізації біоелектричної активності. У підсумку, зони мозку, які залучені до формування ЕС як комплементарних ланок, перестають

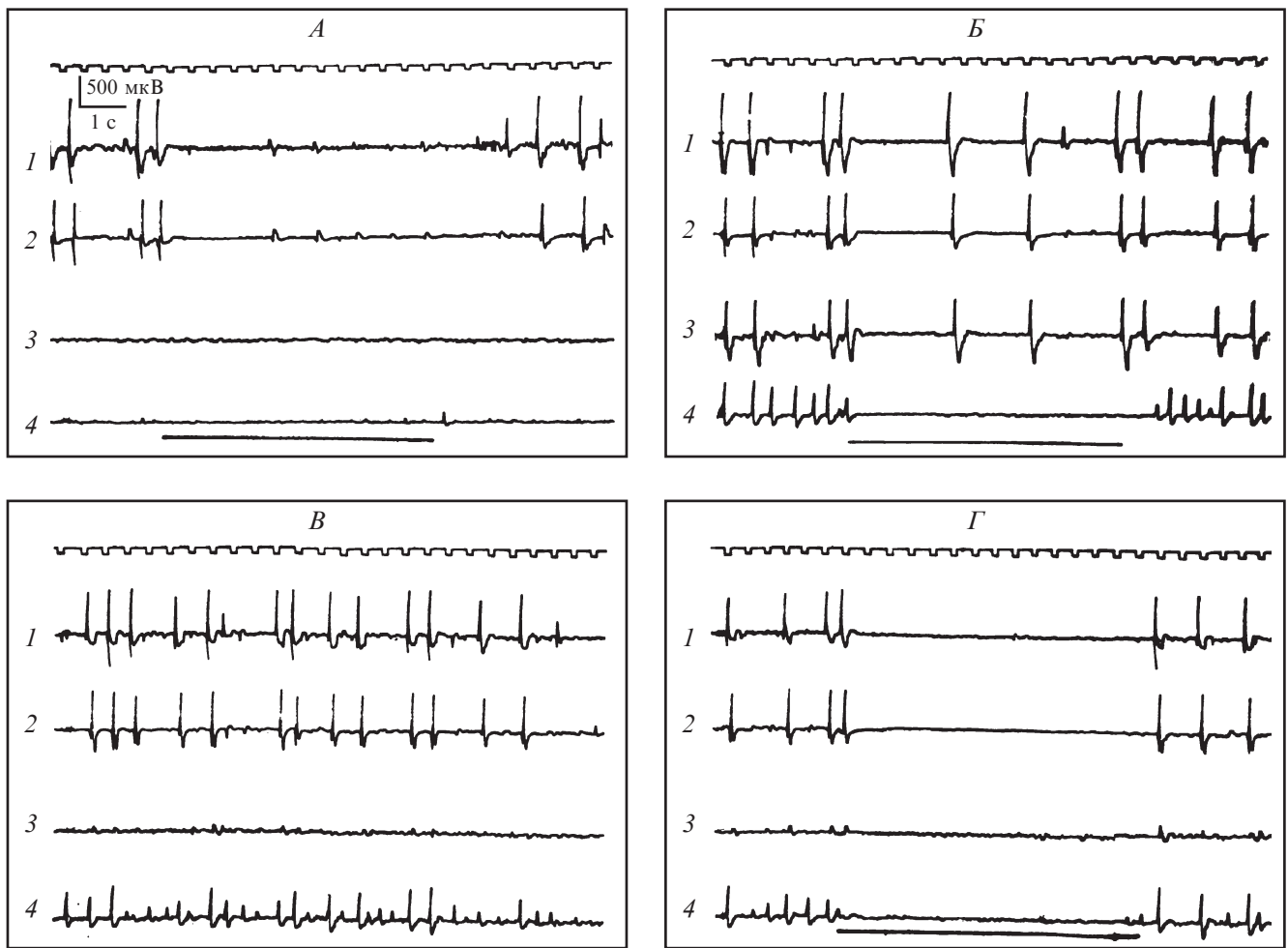


Рис. 4. Вплив електростимуляції каудального ядра мосту на епілептогенні вогнища у комплексі та поза комплексом: *А* — гальмування ЕпА в комплексі з двох вогнищ у зоні 1 (аплікація 1 % розчину стрихніну) і в зоні 2 (аплікація 0,1 % розчину стрихніну під час електростимуляції каудального ядра); *Б* — додаткові вогнища в зонах 3 і 4 (аплікація 0,1 % розчину стрихніну); пригнічення ЕпА в зоні 4 (ізолюване вогнище) і зміна частоти розрядів у вогнищах комплексу (зони 1, 2 і 3) під час електростимуляції каудального ядра; *В* — виключення з комплексу вогнища в зоні 3 локальною аплікацією 6 % розчину нембуталу (2 хв після аплікації); *Г* — пригнічення ЕпА в осередках комплексу (зони 1 і 2) і в ізолюваному вогнищі (зона 4) за умов електростимуляції каудального ядра; 1 — середня, 2 — передня, 3 — задня сигмоподібна; 4 — коронарна звивини; параметри електростимуляції: 220 імпульс/с; 0,5 мс; 4,5 В; відмітка часу: 1 с, калібрування — 500 мкВ

реагувати на аферентні сигнали різної модальності. Тривалістю і просторовим малюнком першого етапу, швидкістю організації другого визначається, чи буде локальним початок клінічного пароксизму або розвинується швидка вторинна білатеральна синхронізація з генералізованим епілептичним нападом.

Особливий інтерес викликає той факт, що підвищена судомна готовність, яка виникла після завершення формування кінд-

лінгу, зберігається протягом багатьох місяців. Ніяка інша модель хронічної епілепсії не дає такого тривалого збереження стану підвищеної схильності до судомних нападів. Виникло питання — що лежить в основі виникнення тривалого збереження ЕпА під час кіндлінгу? Сьогодні ми прийшли до переконання, що в основі стійких змін під час епілепсії, у тому числі за умов кіндлінгу, лежить формування ЕС. Ми вважали,

що зможемо з'ясувати, де в мозку відбуваються первинні зміни, що зумовлюють формування детермінантної структури, яка індукує розвиток ЕС за умов кіндлінгу.

Проведені нами дослідження часу появи ЕпА у різних структурах мозку шляхом ЕЕГ-аналізу в процесі розвитку кіндлінгу показали, що перші ознаки ЕпА, з яких починається генералізація, спостерігалися у гіпокампі. Інтеріктальні спайкові розряди

також з'являлись, у першу чергу, у гіпокампі і були в ньому максимально виражені (рис. 5). У багатьох дослідженнях на різних моделях ЕпА нами та іншими авторами було показано, що епілептичний осередок, вогнище, яке відіграє роль провідного, детермінантного вогнища, є найбільш резистентним і при загальному гальмівному впливі він зберігається на тій стадії, коли всі інші осередки ЕпА вже гальмувалися. Подібний підхід був використаний і щодо визначення локалізації детермінантної структури за умов хімічного кіндлінгу. Виявлено, що введення діазепаму кіндлінговим тваринам призводить до зниження інтенсивності поведінкових і електрографічних судом. Однак у всіх випадках у гіпокампі реєструвалася виражена ЕпА, тимчасом як в інших структурах епілептичні розряди були відсутні. Таким чином, ці дані свідчать про те, що за умов коразолового кіндлінгу гіпокамп є, мабуть, першою структурою, у якій формується ЕпА. Звідси «заводиться» вся ЕС. Можна припустити, що гіпокамп відіграє роль патологічної детермінанти, з якою пов'язане подальше формування всієї ЕС, яка викликає синдром генералізованої ЕпА. Цей висновок підтверджується результатами наших досліджень, які виявили, що попереднє руйнування гіпокампа веде до значної затримки виникнення судомного ефекту, зумовленого кіндлінгом, а додаткова стимуляція гіпокампа прискорює формування кіндлінгу [10; 11]. У дослідженнях групи J. O. McNamara, T. Sutula et al. також показано, що гіпокамп є ключовою структурою, зміни в якій лежать в основі кіндлінгу, викликаного електричною стимуляцією енторинальної кори.

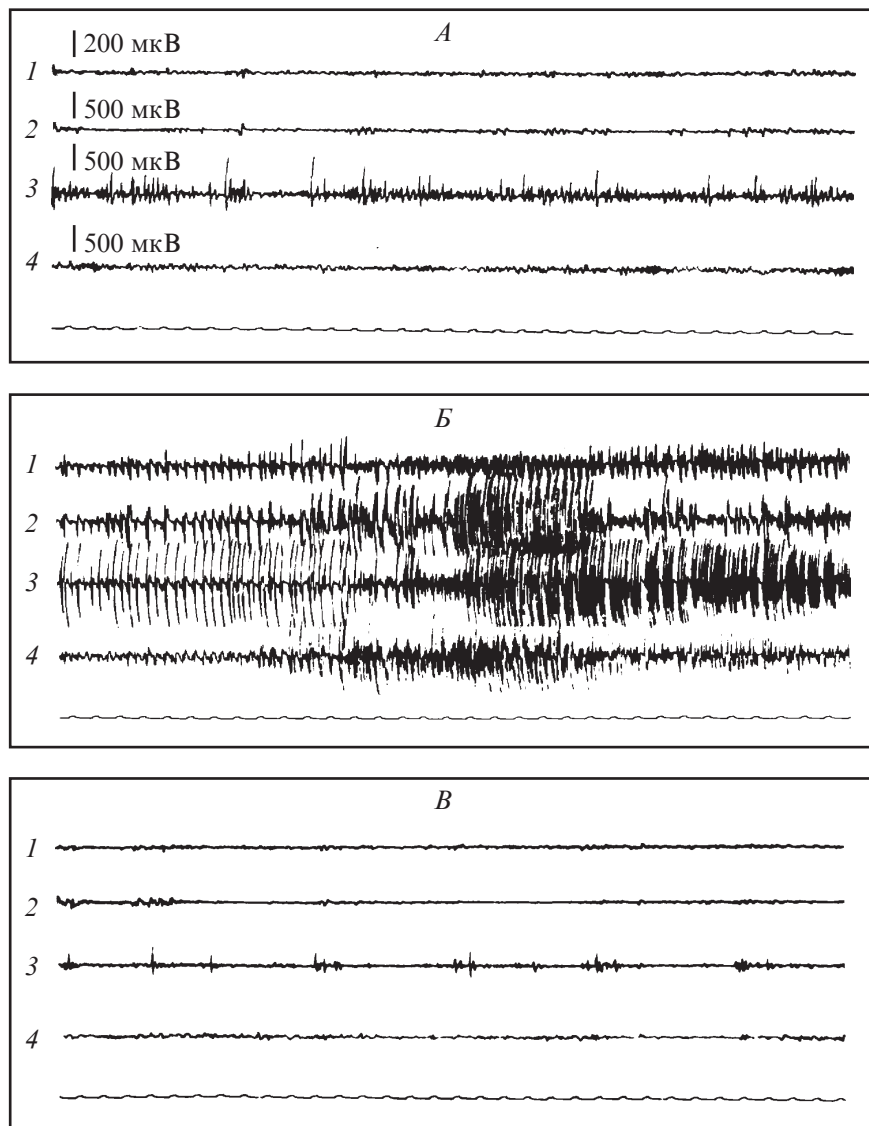


Рис. 5. Зміна електричної активності мозку щура з розвинутим кіндлінгом під час генералізованого судомного нападу: А — електрична активність мозку через 24 год після 1-ї ін'єкції коразолу; Б — через 4 хв після 19-ї ін'єкції коразолу; В — через 1,5 хв після Б; 1 — сенсомоторна кора; 2 — хвостате ядро; 3 — дорзальний гіпокамп; 4 — зубчасте ядро мозочка; відмітка часу — 1 с

Вивчення особливостей електричної активності зрізів гіпокампа виявило, що у кіндлінгових тварин відзначається: скорочення у 4–5 разів латентного періоду викликаних потенціалів до 1–2 мс (у контролі 4–5 мс); зниження порога виникнення судомних розрядів у системі гіпокампальних пірамід поля СА1 при стимуляції колатералей Шаффера. Це виявлялось у появі судомних розрядів у відповідь на меншу (2–16 мкА) у порівнянні з контрольною групою

(25–50 мкА) силу стимулювального струму, і судомні розряди продовжували генеруватися після припинення стимуляції та являли собою численні додаткові розряди. Такий характер відповіді свідчить про те, що зміни реактивності нейронів, які супроводжують кіндлінг, можуть бути виявлені в окремому гіпокампальному сегменті, що дає можливість вивчення цього феномена на синаптичному і молекулярному рівнях. Результати цих досліджень свідчать

ЛІТЕРАТУРА

про формування у гіпокампі патологічної детермінанти під час хімічного кіндлінгу, а її підвищена активність викликає утворення патологічної системи, яка зумовлює тривалі та виражені ефекти. Ці дані узгоджуються з одержаними у наступних морфологічних дослідженнях даними, які виявили спрутинг мохоподібних волокон у полі СА3 гіпокампа і нейрогенез у зубчастій звивині у тварин, що викликано внутрішньоочеревинним введенням пентилететразолу, а їхня вираженість корелювала з прогресуванням поведінкових судом [12; 13]. Цікаво, що виявлені нейроморфологічні зміни у нейронах і астроцитах у гіпокампі зберігалися протягом 6 міс. після завершення процедури кіндлінгу. Відомо, що в клініці епілепсії гіпокамп відіграє ключову роль у генерації та розповсюдженні ЕпА. Так, гіпокампальний склероз і синаптична реорганізація є загальноприйнятими структурними порушеннями у пацієнтів з фармакорезистентною скроневою епілепсією.

Сьогодні відомо, що хімічний кіндлінг може бути сформований також шляхом повторних локальних ін'єкцій карбахолу, бікукуліну до мигдалини, багаторазового системного введення коразолу, пеніциліну, кокаїну, анестетиків — лідокаїну, хлордиформу, діелдрину, флуротилу, В-карболіну та інших речовин. У низці досліджень виявлено, що за умов хімічного й електростимуляційного кіндлінгу відзначається перехресна чутливість до дії різних судомних агентів. Кіндлінг міг бути викликаний у тварин різних видів, у тому числі людиноподібних мавп. Висловлюю безперечну думку, що хімічний кіндлінг за способом впливу має певні переваги перед елек-

тростимуляційним кіндлінгом. Певні порушення метаболізму, наприклад триптофану, можуть супроводжуватися постійною циркуляцією і впливом на мозок ендogenous речовин, таких як кінуреніни, що призводить до підвищення збудливості мозку і розвитку епілептичних нападів за механізмом хімічного кіндлінгу. Однією з умов кіндлінгу є періодичність і тривалість хімічної стимуляції. Подібні умови можуть виникати після черепно-мозгової травми. У процесі формування кіндлінгу для виникнення більш частих і сильних судом необхідне все менше подразнення. У разі посттравматичної епілепсії стимулювальним фактором може стати подразнення від уламків кісток черепа, чужорідних тіл, загиблих або частково ушкоджених нейронів, продуктів розпаду, крововиливу або порушень метаболізму, що виникає у результаті місцевого ушкодження гематоенцефалічного бар'єру. Особливу роль у патогенезі посттравматичної епілепсії відіграє нейрозапалення [14].

Таким чином, наведені дані свідчать, що в процесі епілептизації мозку формується складний комплекс мозаїчної функціональної гіперактивації нейронних структур, що зумовлює утворення ЕС. У межах одного повідомлення не виявляється можливим розглянути різні сторони складної проблеми нейропатології епілепсії. Проте з викладеного видно, що подальше багатопланове вивчення механізмів формування ЕС представляє безперечний інтерес як для загальної патології нервової системи, так і для практичної медицини.

Ключові слова: епілептична активність, епілепсія, епілептична система, кіндлінг.

1. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. М.: Медицина, 1980. 358 с.
2. Jefferys J. G. R., Juruska P., de Curtis M., Avoli M. Limbic network synchronization and temporal lobe epilepsy; in Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies by ed. J. Noebels et al. [4th edition]. US: National Center for Biotechnology Information, 2012. 536 p.
3. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses / P. Jiruska et al. *J. Physiol.* 2013. № 591 (Pt 4). P. 787–797.
4. De Curtis M., Avoli M. Initiation, Propagation, and Termination of Partial (Focal) Seizures. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2015. № 5 (7). P. 223–268.
5. Rechten E. Systems Architecting of Organizations: Why Eagles Can't Swim. FI CRC Press: Boca Ration, 2000. 280 p.
6. The system epilepsies: a pathophysiological hypothesis / G. Avanzini et al. *Epilepsia.* 2012. № 53 (5). P. 771–778.
7. Combining EEG and fMRI: a multimodal tool for epilepsy research / J. Gotman et al. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2006. № 23 (6). P. 906–920.
8. Образование в коре головного мозга комплексов эпилептической активности под влиянием детерминантного очага, вызванного ацетилхолином / Г. Н. Крыжановский и др. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1979. № 2. С. 117–122.
9. Крыжановский Г. Н., Макулькин Р. Ф., Шандра А. А. Принципы детерминанты и образование комплексов эпилептической активности. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 1978. Т. 78, вып. 4. С. 547–556.
10. Киндлинг как модель формирования эпилептической активности / Г. Н. Крыжановский и др. *Успехи физиологических наук.* 1988. Т. 19, № 4. С. 12–32.
11. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая активность. Одесса: Астропринт, 1999. 274 с.
12. Franke H., Kittner H. Morphological alterations of neurons and astrocytes and changes in emotional behavior in pentylenetetrazol-kindled rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2001. № 70. P. 291–303.
13. Dentate granule cell neurogenesis after seizures induced by pentylenetetrazol in rats / W. Jiang et al. *Brain Res.* 2003. № 977 (2). P. 141–148.
14. Посттравматична епілепсія / О. А. Кашенко та ін. *Досягнення біології та медицини.* 2018. № 1. С. 52–60.

Надійшла до редакції 22.11.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевський,
дата рецензії 26.11.2018

3 позицій системних механізмів нейропатологічних синдромів розглянуті умови і механізми формування епілептичних систем (ЕС), що лежать в основі патогенезу деяких форм вогнищевої та генералізованої епілепсії. На прикладі простих ЕС у формі моделі багатовогнищевих епілептичних комплексів продемонстрована роль детермінантного і залежних вогнищ у формуванні та припиненні активності ЕС, обговорюється роль підкіркових структур у модуляції активності ЕС. Експериментально обґрунтовано підходи до діагностики детермінантного і залежних вогнищ ЕС, а також принципи ліквідації ЕС. Наводяться дані літератури та результати власних досліджень, які показують, що в основі розвитку епілептичної активності за умов кіндлінгу різної природи лежить формування детермінантних структур, які викликають формування ЕС. Показано, що стабілізація ЕС лежить в основі хронізації епілепсії та розвитку фармакорезистентності. Уявлення про епілептичні системи як базисний патофізіологічний механізм епілепсії є підходом до розуміння її патогенезу, створення моделей і розробки нових підходів у лікуванні.

Ключові слова: епілептична активність, епілепсія, епілептична система, кіндлінг.

There are reviewed conditions and mechanisms of the epileptic systems (ES) formation that are basis for pathogenesis of some forms of focal and generalized epilepsy in this work. It is shown the role of the determinant and dependent foci in the formation and elimination of ES using the example of simple ES in the form of multifocal epileptic complexes model. It is discussed the role of subcortical structures in the modulation of ES activity. There are experimentally justified diagnostic approaches of the determinant and dependent foci of ES, as well as the principles of the elimination of ES in this lecture. It is presented the data of the literature and the results of our own researches, showing that the basis for the development of epileptic activity during the different nature kindling is the formation of determinant structures that cause the formation of ES. It is shown that stabilization of ES is the basis for the chronization of epilepsy and the pharmacoresistance development. The concept of an epileptic system as the basic pathophysiological mechanism of epilepsy is an approach to understanding its pathogenesis, creating models and developing new approaches to treatment.

Key words: epileptic activity, epilepsy, epileptic system, kindling.

УДК 618.396-084-085.272

І. З. Гладчук, *д-р мед. наук, проф.*,

Е. А. Панчук

ЗАСТОСУВАННЯ ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ТЕРАПІЇ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Одеський національний медичний університет

Передчасні пологи посідають важливе місце в сучасному акушерстві, оскільки визначають рівень перинатальної захворюваності та смертності [1]. Актуальність даної проблеми має чимале соціальне та демографічне значення у зв'язку зі значною частотою ускладнень і негативних перинатальних наслідків.

У розвинених країнах світу частота передчасних пологів становить 6,0–12,0 %. За даними Н. Vlencowe et al., приблизно кожна десята вагітність у

2010 р. закінчилася передчасними пологами, у результаті чого близько 15 млн дітей народилися недоношеними, з яких більше 1 млн померло від ускладнень, пов'язаних з передчасними пологами [2]. За даними L. Liu et al., саме ускладнення, зумовлені передчасними пологами, посіли перше місце за ступенем поширеності серед причин смертності дітей у віці до 5 років [3]. Перинатальна смертність недоношених дітей коливається від 60,0 до 80,0 %, що майже у 30 разів вище порівняно з дітьми, які народилися вчасно, а мертвороджуваність спостерігається у

8–13 разів частіше, ніж при термінових пологах [4–7].

Незважаючи на зусилля дослідників і практиків, частота передчасних пологів не має тенденції до зниження. Впровадження сучасних допоміжних репродуктивних технологій підвищило кількість багатоплідних вагітностей, що, у свою чергу, сприяє зростанню передчасних пологів, оскільки тісно пов'язане з ризиком невиношування таких вагітностей. Ризик передчасних пологів при багатоплідній вагітності збільшується майже в 10 разів порівняно з одноплідною вагітністю [8], а