

УДК 612.821.7+616.853

О. А. Шандра, д-р мед. наук, проф., Л. С. Годлевський, д-р мед. наук, проф.,
Р. С. Вастьянов, канд. мед. наук, доц.

ПРИНЦИП ПОДВІЙНОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ПОСИЛАННЯ У МЕХАНІЗМАХ ЕПІЛЕПТИЗАЦІЇ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 612.821.7+616.853

А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, Р. С. Вастьянов
ПРИНЦИП ДВОЙСТВЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПОСЫЛКИ
В МЕХАНИЗМАХ ЭПИЛЕПТИЗАЦИИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА
Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

В обзоре собственных исследований и данных литературы с позиции теории детерминантных, генераторных и системных механизмов расстройств нервной системы излагаются представления о принципе двойственности функциональной посылки, приводятся примеры его существования и практической реализации. На примере влияний очагов возбуждения, воссоздаваемых в мозжечке, на эпилептическую активность дискутируются их двойственные, про- и противоэпилептические эффекты. Важными являются представления о двойственности функциональных влияний раздражаемого образования мозга на активность генераторов возбуждения. Авторы на основе принципа системно-антисистемных взаимоотношений поясняют механизмы осуществления наведенных функционально противоположных эффектов электрического раздражения образований головного мозга.

Ключевые слова: функциональная посылка, эпилептическая активность, электрическое раздражение, мозжечок, антиэпилептическая система.

UDC 612.821.7+616.853

O. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov
DUALITY OF ANTIPILEPTIC SYSTEM FUNCTIONAL AFFERENTS
IN BRAIN CORTEX EPILEPTIZATION MECHANISMS
The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

Review based on the theory of the determinant, generator and systemic mechanisms of the nervous system disturbances deals with own and other literary data concerning the functional afferents duality principle. One could read about the examples of the named principle existing and realization. Dual - pro and antiepileptic — effects of the cerebellar foci on the epileptic activity are discussed. Duality of the functional afferents of the brain structures electrical stimulation on the generator of excitation activity is important. The mechanisms of the named functionally opposite effects of the brain structures electrical stimulation are explained on the base of the system-antisystem interrelationships principle.

Key words: functional efferent, epileptic activity, electrical stimulation, cerebellum, antiepileptic system.

Принцип подвійності функціонального посилення (ПФП) був запропонований акад. Г. М. Крижановським для пояснення закономірностей діяльності спінальних та супраспінальних утворень у разі патології [7–10; 36]. Його функціональне завдання пов'язане з механізмами діяльності генератора патологічно підвищеного збудження (ГППЗ) і полягає в тому, що одне й те саме утворення мозку за конкретних умов здатне опосередкувати як гальмування, так і покращання діяльності ГППЗ.

Характер ефекту, який розвивається у ділянці генератора протягом активації нейронального утворення, що має з ним сигнаптичні зв'язки, залежить від внутрішньої структури ГППЗ. При слабкому ступені порушення гальмівного контролю, який забезпечується місцевими галь-

мівними нейронами, збудження, що надходить від збуджувальних утворень, здатне сприяти їх додатковій активації та за рахунок цього — пригніченню діяльності осередку епілептичної активності (ЕпА). Якщо у ділянці епілептогенезу наявне значне порушення механізмів гальмування, аферентне функціональне посилення сприяє ще більшому зростанню гіперактивності нейронів та збудженню діяльності осередку.

Таким чином, оскільки ступінь порушення механізмів гальмівного контролю визначає потужність генератора, то вираженість процесів пригнічення активності ГППЗ під впливом стимуляції утворень мозку знаходиться у зворотній залежності від його потужності. Викладені уявлення припускають можливість застосування принципу ПФП щодо різних відділів

ЦНС*, а також при різноманітних нейропатологічних синдромах, які характеризуються гіперактивністю систем. Обґрунтування припущення щодо закономірностей функціонування епілептизованого неокортексу є одним із завдань цього огляду. Разом із тим принцип, який розглядається, є поки що робочою теорією, що дозволяє спрямовано вдосконалювати метод стимуляційного (функціонального) пригнічення ЕпА. У даному огляді подається аналітичний матеріал досліджень окремої форми ГППЗ — генераторів ЕпА. Розвиток теорії генераторних механізмів нейропатологічних синдромів (Г. М. Крижановський, 1976–1998), створення антисистемного принципу регуляції гомеостазу головного мозку, а також розвиток на цій підставі стимуляційних методів їх експериментального лікування створюють об'єктивні передумови необхідності та водночас значно полегшують проведення такого аналізу.

У системі теоретичних знань про патологію мозку принцип ПФП генетично доповнює інші важливі напрямки розвитку теорії генераторних механізмів нейропатологічних синдромів — теорію детермінанти, патологічної системи, уявлення про саногенез як процес активації утворень відповідних антисистем головного мозку. Тому при викладанні матеріалу найбільш загальні положення, в основі яких лежить принцип ПФП, не деталізуються щодо конкретних прикладів.

У наших дослідженнях для вивчення ефектів електричного подразнення (ЕП) зубчастого ядра були використані осередкові форми ЕпА різної потужності, що спричинювалися аплікацією на ділянки кори головного мозку кішок розчинів бензилпеніциліну різних концентрацій [18; 20; 27]. Встановлено, що за умов створення в неокортексі контрлатерально щодо подразнюваного ядра поодинокого епілептичного осередку відносно низької потужності (амплітуда потенціалів 0,5–1,0 мВ, частота 10–25 за 1 хв) ЕП ядра викликало пригнічення епілептичних потенціалів протягом подразнення. Після припинення ЕП спайкові потенціали відновлювалися як у ділянці первинного детермінантного осередку, так і в наведених осередках.

При більш високому рівні ЕпА первинного осередку (амплітуда потенціалів 1,0–1,5 мВ, частота 15–35 за 1 хв) аналогічне ЕП ядра не змінювало амплітуди та частоти потенціалів детермінантного осередку. Але протягом ЕП тривало гальмування амплітуди наведених судомних потенціалів. Після припинення ЕП у цій ділянці тривало відновлення потенціалів.

* Йдеться про ті ділянки ЦНС, в яких можливе формування ГППЗ. Винятком може бути кора мозочку, в якій не вдається викликати самопідтримуючу синхронізовану активність нейронів Пуркінєв.

ЕП ядра за умов утворення в неокортексі поодинокого осередку високої потужності (амплітуда потенціалів 2,0–3,0 мВ, частота 20–40 за 1 хв) сприяло почастішанню генерування потенціалів у первинній ділянці епілептогенезу. Але в осередку наведеної ЕпА відмічалось пригнічення амплітуди потенціалів протягом ЕП.

Такий самий характер залежності вираженості гальмівного протиепілептичного ефекту ЕП ядра порівняно з потужністю ЕпА було показано на моделі багатоосередкового епілептичного комплексу [27; 40]. Подібний комплекс є найпростішою патологічною системою, яка складається з кількох осередків, що працюють у режимі найбільш потужного детермінантного осередку ЕпА [14; 15]. На ранній стадії існування осередків комплексу, при високому рівні в них ЕпА ЕП зубчастого ядра сприяло почастішанню генерування епілептичних потенціалів протягом ЕП. Протягом проведення сеансів ЕП та зниження частоти й амплітуди епілептичних потенціалів в осередках аналогічне ЕП ядра сприяло розвитку ефекту пригнічення потенціалів в осередках комплексу, що збереглися, аж до їх повного пригнічення.

Таким чином, наведені дані свідчать, що в осередках високої потужності ЕпА, а також на ранній стадії створення комплексу епілептичних осередків ЕП зубчастого ядра сприяє активації генерування судомних потенціалів. В осередках низької потужності ЕпА, як і за умов зниження рівня ЕпА осередків комплексу, ЕП ядра супроводжується розвитком гальмівних протиепілептичних ефектів. Подібний характер впливів ЕП на епілептичні осередки, що локалізовані в неокортексі, відмічається при подразненні інших утворень антиепілептичної системи — каудального ретикулярного ядра мосту [16], заднього гіпоталамуса [8], фастигеального ядра [28], а також деяких інших утворень [8; 9; 36].

Результати дослідження свідчать про існуючу залежність характеру реалізації функціонального впливу утворення мозку, яке подразнюється, від потужності осередків ЕпА в неокортексі**. Досить переконливими є спостереження одночасної активації епілептичних потенціалів у ділянці кори, яка підлягала локальній обробці епілептогеном, та гальмування потенціалів у ділянці наведеної ЕпА, в яких на неокортекс не був аплікований пеніцилін. Вірогідно, що за таких умов триває розмежування характеру ефекту (активація та пригнічення ЕпА у відповідних ділянках) залежно від ступеня збереженості механізмів гальмівного

** У даному випадку найкращими прикладами залежності ефектів ЕП від потужності ЕпА є досліди на поодиноких осередках різного ступеня потужності, а не серії ЕП на поступово еволюціонуючих осередках епілептичного комплексу, через те що для мозочка характерним є феномен суматції стимуляційних впливів.

контролю, а саме — внутрішньої структури ГППЗ. Провідна роль внутрішньої структури ГППЗ у визначенні характеру функціонального посилення, яке реалізується, підтверджується також тим, що всі входи до кори головного мозку, очевидно, є збуджуючими [2; 5], а гальмування активності нейронів у неокортексі при подразненні утворень, які мають моносинаптичні зв'язки з корою головного мозку, є, принаймні, бісинаптичним [31].

Доведено залежність впливів ЕП кори мозочка на активність епілептичних осередків від характеру розподілення аферентного збудження на нейрональних елементах фокуса [37]. На підставі власних, а також досліджень інших авторів [4; 41], які були проведені на моделі хронічної ЕпА, що спричинювалася в корі головного мозку мавп аплікацією солей важких металів, можна зробити висновок про те, що ЕП мозочка гальмує інтеріктальний (спайковий) тип ЕпА та активує іктальні судомні потенціали. Пояснення цієї закономірності проводиться із залученням уявлень про різний ступінь деаферентації нейронів в осередку хронічної епілептизації. Припускається, що гальмування інтеріктальних потенціалів, які генеруються мінімально деаферентованими нейронами епілептичного фокуса, протягом ЕП мозочка, є результатом збудження гальмівних інтернейронів, які містяться в ньому. Активація іктальних потенціалів, які виникають за рахунок діяльності найбільш деаферентованих нейронів центральної ділянки осередку, розвивається за рахунок аналогічної активації гальмівних інтернейронів, які у цьому випадку забезпечують додаткову деаферентацію епілептизованих нейронів і тим самим — підвищення їх чутливості до різних збуджувальних впливів.

Отже, наведена інтерпретація механізму розвитку стимулюючих ефектів [4; 18; 20; 27; 28; 40] відповідає уявленню висунутого принципу ПФП, що в їх реалізації важлива роль належить гальмівним інтернейронам, які локалізовані у ділянці епілептогенезу. Результати дослідження [35], які свідчать про наявність дегенерації гальмівних інтернейронів в осередку хронічної ЕпА, узгоджуються з наведеними даними і можуть пояснити низький ступінь відтворення гальмівних протиепілептичних ефектів ЕП різних утворень мозку за умов епілептизації неокортексу.

Деякі компоненти епілептичного потенціалу являють собою результат активації гальмівних нейронів у ділянці епілептичного осередку [8]. Нами було вивчено зміни первинного позитивного компонента (ППК) епілептичних потенціалів, який розвивається при активуванні інтернейронів, що забезпечують зворотний гальмівний контроль і утворюють ділянку «оточуючого гальмування» [18; 26–28]. Підвищення ак-

тивності цих нейронів, що є наслідком підсилення гальмівного контролю ЕпА [10; 21], може бути також результатом ефективних ЕП утворень мозку, що поєднане з розвитком тонічного саногенного впливу антиепілептичної системи в цілому. Тому динаміка ППК, яка наявна при періодичних ЕП ядер мозочка, може свідчити про характер зміни гальмівних механізмів у ділянці епілептичного фокуса.

Дослідження амплітуди ППК потенціалів за умов ЕП фастигеального ядра було проведено на моделі поодинокого епілептичного осередку, який було відтворено у корі головного мозку кішок аплікацією розчину пеніциліну. У контрольних спостереженнях появу ППК потенціалів відмічено на стадії максимальної ЕпА в осередку за 10–20 хв від моменту виникнення епілептичних потенціалів. У подальшому показник ППК у деяких випадках збільшувався, але не перевищував 20–50 % загального показника судомних потенціалів. За умов періодичних ЕП фастигеального ядра, які відбувались на стадії стійкої ЕпА в осередку, вже через 1–3 сеанси ЕП з'являлись ППК, амплітуда яких становила 30–50 % та більше загального показника потенціалу. Паралельно тривало зниження амплітуди та частоти судомних потенціалів в осередку. При подальших сеансах ЕП ядра в ділянці осередку протягом міжстимуляційного періоду відмічались потенціали позитивної полярності (ППК — 100 % загального показника розряду); 1–2 сеанси ЕП на цьому фоні викликали повне пригнічення ЕпА в осередку. Подібний характер змін ППК епілептичних потенціалів відмічався за умов ЕП зубчастого ядра [18; 20; 27; 40].

Таким чином, дані свідчать, що при подразненні ядер мозочка триває швидке виникнення та значне збільшення амплітуди ППК потенціалів, що може свідчити про активацію гальмівних механізмів в осередку. Наведені результати відповідають даним [42], що свідчать про можливість збільшення ППК епілептичних потенціалів, індукованих пеніциліном у корі головного мозку, за умов застосування дифенілгідантоїну.

Цікавим є той факт, що збільшення амплітуди ППК спайкових потенціалів у низці випадків спостерігалось саме протягом ЕП ядра мозочка. Так, у разі активації (збільшення частоти розрядів) відносно потужного епілептичного осередку протягом ЕП зубчастого ядра спостерігається поява вираженого ППК потенціалів, які реєструються у ділянці детермінантного осередку, та пригнічення амплітуди наведених розрядів. Після припинення ЕП ці зміни в осередках відновлюються.

Зменшення амплітуди наведених потенціалів протягом ЕП у даному випадку може пояснюватися безпосереднім впливом з боку ядра, що

активується (реалізація гальмівного функціонального впливу). Але не виключена також відповідна роль погіршення проведення епілептичних потенціалів з детермінантного осередку, що виникає у зв'язку з формуванням протягом ЕП потужної ділянки «оточуючого гальмування» на периферії епілептичного фокуса. З іншого боку, можливо, що протягом стимуляційного впливу триває переміщення активної ділянки ГППЗ по поверхні кори. Протягом такого переміщення під активним електродом могла опинитися активна ділянка осередку ЕпА, яка являє собою ділянку оточуючого гальмування, чим також можна пояснити збільшення амплітуди ППК протягом ЕП ядер мозочка. Але це припущення, що є принципово новим щодо розуміння механізмів реалізації стимуляційних ефектів на осередки ЕпА, вимагає спеціального дослідження.

При дослідженні ефектів ЕП ядер мозочка було встановлено, що під впливом ЕП у ділянці епілептичного осередку може розвиватися повільнохвильова активність (ПХА) [10; 20; 28; 36]. Було проведено дослідження щодо вивчення впливу ЕП фастигеального ядра на епілептичні потенціали осередку, що був індукований в неокортексі розчином пеніциліну. Починали ЕП на фоні стійких за амплітудою (2,0–3,0 мВ) та частотою (20–40 за 1 хв) потенціалів в осередку. Після 2–3 сеансів ЕП тривало зниження показників потенціалів у ділянці первинного осередку до 1,5–2,5 мВ та частоти їх генерації до 15–30 за 1 хв. За 20–40 с після чергового ЕП спостерігалось спонтанне порідшення генерації потенціалів в осередках до 10–22 за 1 хв тривалістю від 15–20 с до 1,0–1,5 хв. Протягом цього періоду в ділянці ЕП реєструвалась поява нерегулярних повільних хвиль частотою 3 за 1 с, амплітудою до 500 мкВ та водночас тривало зниження показників наведених потенціалів. Після спонтанного зникнення ПХА спостерігалось відновлення амплітуди судомних потенціалів. Звертає на себе увагу те, що на цей момент епілептичні потенціали детермінантного осередку мають виражений ППК. Подальше ЕП ядра на цьому фоні сприяло зниженню частоти генерування розрядів протягом подразнення ядра та зниженню амплітуди потенціалів в осередках наведеної активності. Причому протягом ЕП у ділянці первинного осередку спостерігалась поява ПХА амплітудою до 1,0 мВ та частотою 3 за 1 с, яка потім продовжувала реєструватися протягом усього досліджування.

Чергове ЕП ядра на фоні стійкої ПХА у ділянці епілептичного осередку сприяло повному пригніченню спайкових судомних розрядів протягом ЕП. При цьому не спостерігалися зміни ПХА протягом подразнення. Після припинення ЕП у ділянці осередку відновлювалися спай-

кові потенціали. На цьому фоні 2–3 сеанси ЕП ядра сприяли повному пригніченню генерації спайкових епілептичних потенціалів у первинному осередку. Протягом цього терміну в ділянці детермінантного осередку продовжували реєструватися повільнохвильові потенціали амплітудою 1,2–1,5 мВ та частотою 3 за 1 с. Окремі хвилі характеризувалися асиметричністю (швидкий підйом та повільний спад амплітуди потенціалу). Повторна аплікація розчину пеніциліну на ділянку осередку сприяла зниженню амплітуди розрядів до 500–700 мкВ за 20–30 с з моменту аплікації. За 30–60 с після цього реєструвалися спайкові судомні потенціали в ділянці аплікації. При цьому амплітуда повільнохвильових розрядів знижувалася до 200–500 мкВ, спостерігалась їх нерегулярна послідовність. За 2–5 хв від початку аплікації пеніциліну спайкові епілептичні потенціали досягали амплітуди 2,5–3,0 мВ, з'являлися наведені потенціали в осередках іпсилатерального неокортексу. Протягом цього часу ПХА в ділянці первинного осередку була відсутня [20; 28].

Таким чином, під впливом ЕП фастигеального ядра у ділянці епілептичного осередку спостерігається розвиток негативних повільнохвильових потенціалів. Деякі характеристики описаної ПХА свідчать про можливу її належність до однієї з форм ЕпА. Так, частота потенціалів 3 за 1 с відповідає такій при епілептичному нападі типу *petit mal*. Крім того, асиметричність хвиль та велика амплітуда (1,5 мВ) являють собою одну з найважливіших якостей судомного потенціалу [6]. Але гальмування амплітуди розрядів наведених епілептичних осередків протягом реєстрації ПХА у наших дослідженнях, ефективно пригнічення у цей час ЕпА при ЕП ядра вказують на поєднання деякою мірою активності з розвитком певного протиепілептичного фону. Зникнення спайкових епілептичних потенціалів, що триває паралельно зростанню рівня ПХА та, навпаки, зникнення ПХА протягом відновлення активності осередку за допомогою повторної аплікації конвульсанта можна розглядати як антагоністичні взаємовідношення між процесами гальмування та збудження, електрографічними корелятами яких є, відповідно, повільнохвильові потенціали та спайкові розряди. Як відомо, повільна негативна хвиля при епілептизації неокортексу може розвиватися внаслідок активації гальмівних механізмів кори головного мозку [23], а розвиток в епілептичному осередку ПХА може визначати процес стирання матриці довгострокової пам'яті, що є підґрунтям стійкого епілептогенного осередку [3].

Таким чином, індукція ПХА в ділянці ЕпА, прискорене формування вираженого ППК епілептичних потенціалів під впливом ЕП ядер мозочка, що триває паралельно зростанню ви-

раженості гальмівного компонента функціонального стимулюючого посилення, підтверджує активну роль внутрішньокортикальних механізмів у реалізації впливів, які виникають за умов подразнення антиепілептичних утворень мозку.

Цікавим є той факт, що ЕП фастигеального ядра сприяє розвитку більш вираженої протиепілептичної дії та в меншій мірі активує епілептичні потенціали порівняно з ЕП зубчастого ядра [18; 20]. Цей результат також можна пояснити на підставі особливостей морфофункціонального розподілу впливів ядра, що стимулюється, на нейронах кори головного мозку. Так, доведено, що ЕП зубчастого ядра викликає в неокортексі поверхневі таламо-кортикальні (Т–К) відповіді, в генерації яких беруть участь дендрити кортикальних нейронів [29]. ЕП фастигеального ядра сприяє розвитку глибоких Т–К відповідей, у розвитку яких важливу роль відіграють зміни активності соми нейронів [30]. Очевидно, більш виражені проепілептичні впливи подразнення зубчастого ядра на епілептичні осередки в корі головного мозку можуть пояснюватися додатковою деполаризацією дендритів кортикальних нейронів, що виникає при ЕП ядра та має важливе значення для розвитку ЕпА [34].

Можливо, що різна структура формування відповіді на «станції призначення» функціональних впливів ядер — корковому епілептичному осередку, може також забезпечити різноманітну за ефективністю активацію гальмівних інтернейронів різних шарів кори, що пригнічують ЕпА.

Наведені приклади свідчать про значну роль підвищеної функціональної активності гальмівних інтернейронів епілептичного осередку в реалізації гальмівного компонента ПФП, що вказує на можливість ефективного застосування фармакологічних агентів, які мають здатність активізувати гальмівні механізми для посилення вираженості антиепілептичної дії ЕП. Дані літератури щодо питання сумісного застосування ЕП утворень мозку та фармакологічних препаратів нечисленні, але цікавими, на наш погляд, є дослідження [29; 37], у яких відмічається можливість розвитку гальмівних протиепілептичних ефектів у кішок та мавп при ЕП поверхні мозочка за умов введення фенобарбіталу. Причому фенобарбітал вводили тільки деяким тваринам, у яких при моделюванні хронічної ЕпА за допомогою кобальтової пасти виникали тяжкі епілептичні прояви, що загрожували життю тварин.

У наших дослідженнях для вивчення можливості потенціювання впливів ЕП фастигеального ядра мозочка на моделі багатоосередкового епілептичного комплексу був обраний діазепам. Відомо, що бензодіазепінові препарати

посилують ГАМК-обумовлене гальмування в корі головного мозку [19]. На ранній стадії розвитку активності комплексу, який створено за описаною методикою аплікаціями розчинів пеніциліну різних концентрацій, ЕП ядра приводило до почастишання генерування розрядів в осередках протягом ЕП. За 5–15 хв після застосування діазепаму (1,0–2,0 мг/кг) спостерігалося зниження амплітуди та частоти розрядів в осередках. З метою тестування ефектів ЕП фастигеального ядра за відносно однакових умов амплітудно-частотних характеристик осередків додатковими аплікаціями розчинів конвульсанта на неокортекс відновлювали попередній рівень активності осередків комплексу. За цих умов подразнення ядра струмом з попередніми параметрами не приводило до зміни амплітуди та частоти потенціалів в осередках. ЕП фастигеального ядра інтенсивністю у 2–3 рази вищою порівняно з такою, що використовувалася до застосування діазепаму, сприяло розвитку гальмівного протиепілептичного ефекту протягом подразнення [4; 28].

Наведені дані свідчать про потенціювання протиепілептичних впливів ЕП фастигеального ядра діазепамом і узгоджуються з раніше наведеними результатами, в яких показано посилення гальмівних протиепілептичних ефектів ЕП кори палеоцеребелума на фоні введення феназепаму та діазепаму [1]. Таке підвищення порога розвитку модулюючих ЕпА стимулюючих впливів може пояснюватися їх полісинаптичним характером реалізації (відомо, що бензодіазепінові препарати пригнічують полісинаптичне проведення імпульсів) [1]. Такий самий ефект можна пояснювати як прояв своєрідної «фармакологічної деаферентації» епілептичного осередку під впливом діазепаму [3].

Отже, виділення гальмівного функціонального посилення за умов застосування діазепаму свідчить про можливість спрямованого підвищення ефективності дії антиепілептичних утворень за допомогою фармакологічних агентів, які зрушують баланс процесів збудження та гальмування з перевагою останніх.

Слід зупинитися ще на одному теоретичному аспекті досліджуваних закономірностей розвитку впливів утворень мозку, що подразнюються, на кортикальні генератори ЕпА. Щодо модельних змін, які тривають протягом ЕП, то вони являють собою взаємодію двох гіперактивних популяцій нейронів; однієї — у ділянці ЕП та другої — у корі головного мозку, по суті, двох ГППЗ, які відтворюються різноманітними способами. Питання закономірності взаємовідношень ГППЗ у неокортексі детально розглянуто в літературі [7; 8; 11–15; 17; 24; 25]. Встановлено, що один і той самий ГППЗ (або осередок ЕпА) може як пригнічувати активність більш слабких генераторів, так і ак-

тивізувати, нав'язувати їм власний режим діяльності. Якщо у першому випадку під впливом одного осередку пригнічується активність інших осередків, то з'являється характерне для домінанти сполучене гальмування. При цьому зв'язки, що утворюються між двома осередками, можна характеризувати як домінантні. У другому випадку, коли більш потужний осередок поводить як детермінантний, він не тільки пригнічує, а, навпаки, активізує інші осередки, підвищуючи у них рівень збудження. Взаємовідношення у такому разі, відповідно, характеризуються як детермінантні [8; 10].

Таке подвійне значення збудження, яке генерується потужним ГППЗ (епілептичним осередком) і здатне сприяти як гальмуванню, так і активізації інших ГППЗ, можна пояснити, з позицій принципу ПФП, — наявністю різних умов реалізації цих впливів нейронами сприймаючих осередків. У разі досить слабкого рівня збудження у сусідніх з потужним ГППЗ епілептичних осередках імпульсація, що надходить до них, може активізувати функціонально збережені гальмівні інтернейрони та сприяти пригніченню ЕпА (домінантні відношення). Якщо збудження в осередках буде більш інтенсивним, то під впливом функціональних посилення можна досягти активації осередків та формування простішої епілептичної системи — комплексу осередків (детермінантні відношення) [8; 10; 36].

Таким чином, згідно з уявленнями про ПФП, домінантний або детермінантний характер взаємовідношень між ГППЗ може залежати від рівня порушення гальмівних механізмів в осередках, що взаємодіють, та, відповідно, від потужності збудження, яке вони генерують. При цьому вірогідним є те, що детермінантні відношення, які склалися, можуть переходити у домінантні за умов відповідного ступеня відновлення гальмівного контролю в осередках, наприклад, за допомогою діазепаму та інших препаратів. З іншого боку, досить тривала діяльність домінантного осередку, яка сприяє тривалому «бомбардуванню» різних ділянок неокортексу та прогресуючому порушенню гальмування, може викликати встановлення детермінантних зв'язків між ГППЗ.

Отже, на підставі наведених даних можна зробити висновок про можливість застосування принципу ПФП у діяльності кори головного мозку за умов розвитку ЕпА. Але, слід зазначити, що при дослідженні ефектів ЕП утворень антиепілептичної системи на осередки ЕпА, які локалізовані у неокортексі, ми не зупинялися на інших моментах, що можуть становити основу подвійності функціональних впливів. До них можна віднести наявність на виході від утворення, яке подразнюється, не тільки збуджувальних, але й гальмівних синаптичних закінчень. Так, доведено, що активація

довгоаксонних гальмівних нейронів у ділянці епілептогенного осередку, який створено в корі головного мозку, може сприяти розвитку функціонально значущого ефекту в інших утвореннях мозку [33]. Відомо також, що за умов активації дистантно локалізованих утворень збудження деяких проміжних утворень сприяє розвитку більш складного кінцевого ефекту. Так, для відтворення гальмівного протиепілептичного впливу ЕП каудального ретикулярного ядра мосту необхідне порушення навколводопровідної сірої речовини [8; 22]: гальмівні ефекти між епілептичними осередками, які локалізовані в неокортексі двох півкуль, забезпечуються активацією підкіркових гальмівних утворень [39].

Крім того, важливим фактором можуть бути параметри струму: при низькочастотному ЕП полегшуючі ЕпА впливи спостерігаються частіше, тимчасом як при високочастотному більш характерним є розвиток протисудомних ефектів [32; 38]. Вірогідним також є важливе значення функціонального стану рецепторного апарату нейронів, які беруть участь у реалізації ефектів ЕП. Сьогодні доведено існування різних підтипів рецепторів, що опосередковують діаметрально протилежні функціональні ефекти. Тому активний на даний момент рецепторний комплекс може визначати реалізацію функціонального посилення у тому чи іншому напрямку. Таким чином, застосування положень принципу ПФП у конкретних ситуаціях у разі епілептизації неокортексу повинне здійснюватися на підставі генераторної теорії формування нейропатологічних синдромів з урахуванням існуючих особливостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Феназепам / С. А. Андронати, Г. Я. Авруцкий, А. В. Богатский и др. — К.: Наук. думка, 1982. — 285 с.
2. Батуев А. С. Нейрофизиология коры головного мозга. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1984. — 214 с.
3. Бехтерева Н. П. Здоровый и больной мозг человека. — Л.: Наука, 1980. — 208 с.
4. Годлевский Л. С. Влияние зубчатого и фастигеального ядер мозжечка на эпилептическую активность в коре головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1984. — 27 с.
5. Грей Е. Г. Ультраструктура синапсов // Нейротрансмиттерные системы. — М.: Медицина, 1982. — С. 11-25.
6. Давиденков С. Н. Клиника эпилепсии // Руководство по неврологии. — М.: Медицина, 1960. — Т. 6. — С. 366-384.
7. Крыжановский Г. Н. Теория генераторных механизмов нейропатологических синдромов // Журн. невропатол. психиатрии. — 1976. — Т. 76, Вып. 11. — С. 1730-1740.
8. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. — М.: Медицина, 1980. — 360 с.
9. Крыжановский Г. Н. Генераторные, детерминантные и системные механизмы расстройств центральной нервной системы // Журн. невропатол. психиатрии. — 1990. — Т. 90, Вып. 10. — С. 3-10.

10. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы // Патол. физиол. эксперим. терапия. — 1991. — № 2. — С. 49-57.
11. Крыжановский Г. Н., Макулькин Р. Ф., Шандра А. А. Роль гиперактивных детерминантных структур в создании функциональных комплексов судорожной активности в коре головного мозга // Бюл. эксперим. биол. — 1977. — Т. 83, № 1. — С. 5-10.
12. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А. Принцип детерминанты и образование комплексов эпилептической активности // Журн. невропатол. и психиатрии. — 1978. — Т. 78, № 4. — С. 536-547.
13. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Бойко Д. В. К механизму образования комплексов эпилептической активности в коре головного мозга под влиянием детерминантного очага // Бюл. эксперим. биол. — 1978. — Т. 86, № 7. — С. 14-19.
14. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Охтишкин Н. Е. Образование в коре головного мозга комплексов эпилептической активности под влиянием детерминантного очага, вызванного ацетилхолином // Там же. — 1979. — № 2. — С. 23-27.
15. Крыжановский Г. Н., Макулькин Р. Ф., Шандра А. А. Формирование комплексов эпилептической активности под влиянием детерминантного очага в cortex isole // Там же. — 1979. — Т. 88, № 10. — С. 408-412.
16. Влияние электростимуляции каудального ретикулярного ядра моста на очаги эпилептической активности в коре головного мозга / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Р. Ф. Макулькин и др. // Там же. — 1980. — Т. 90, № 11. — С. 533-536.
17. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А. Взаимодействие очагов возбуждения и их комплексов в коре головного мозга // Журн. высш. нервн. деят. — 1982, № 2. — С. 14-21.
18. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Годлевский Л. С. Влияние электрической стимуляции зубчатого ядра мозжечка на эпилептические очаги в коре головного мозга // Бюл. эксперим. биол. — 1983. — Т. 95, № 3. — С. 26-29.
19. Крыжановский Р. Ф., Шандра А. А. Влияние диазепама, карбамазепина, вальпроата натрия и их сочетаний с витаминными препаратами на эпилептическую активность // Бюл. эксперим. биол. — 1985. — Т. 100, № 11. — С. 545-547.
20. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Годлевский Л. С. Влияние структур мозжечка на эпилептическую активность в коре головного мозга // Успехи физиол. наук. — 1990. — Т. 21, № 3. — С. 38-58.
21. Антиэпилептическая система / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Успехи физиол. наук. — 1992. — Т. 23, № 3. — С. 38-59.
22. Окуджава В. М. Основные нейрофизиологические механизмы эпилептической активности. — Тбилиси: Ганатлеба, 1969. — 226 с.
23. Сараджшвили П. М., Геладзе Т. Ш. Эпилепсия. — М.: Медицина, 1977. — 304 с.
24. Шандра А. А., Бойко Д. В. Функциональные взаимоотношения между детерминантными и другими очагами эпилептической активности, созданными в коре головного мозга // Бюл. эксперим. биол. — 1978. — Т. 86, № 8. — С. 142-147.
25. Шандра А. А., Лобасюк Б. А. Моделирование детерминантного и зависимых очагов эпилептической активности в коре головного мозга крысы // Там же. — 1979. — № 3. — С. 41-45.
26. Эффекты феназепама и электростимуляция мозжечка на очаги эпилептической активности в коре головного мозга / А. А. Шандра, Б. А. Лобасюк, Л. С. Годлевский, Р. Ф. Макулькин // Феназепам. — К.: Наук. думка, 1982. — С.
27. Шандра А. А., Годлевский Л. С. Влияние электрической стимуляции зубчатого ядра мозжечка на комплексы очагов эпилептической активности в коре головного мозга // Бюл. эксперим. биол. — 1983. — Т. 95, № 4. — С. 23-25.
28. Шандра А. А., Годлевский Л. С. Влияние электрической стимуляции фасцигального ядра на эпилептическую активность в коре головного мозга // Патофизиол. эксперим. терапия. — 1983. — № 6. — С. 33-38.
29. Babb T. L., Mitchell A. G., Crandall P. H. Fastigialbulbar and dentato-thalamic influences on hippocampal cobalt epilepsy in the cat // EEG and Clin. Neurophysiol. — 1974. — Vol. 3-6, N 1. — P. 141-154.
30. Cooke P. M., Snider R. S. Some cerebellar influences on electrically induced cerebral seizures // Epilepsia. — 1955. — Vol. 4, N 1. — P. 19-28.
31. Endo K., Araki T. Identification of excitatory interneurons in the motor cortex by the cross-correlation method // EEG and Clin. Neurophysiol. — 1981. — Vol. 52, N 3. — P. 141.
32. Fadiga E. T., Manzoni S., Supienza A. Synchronizing and desynchronizing fastigial influence on the electrocortical activity of the cat in acute experiments // EEG and Clin. Neurophysiol. — 1968. — Vol. 24, N 3. — P. 330-342.
33. Frigyesi T. L., Lombardini J. B. Epilepsy alters the functional relationships between cerebellum, thalamus and motor cortex // Anat. Res. — 1979. — Vol. 193, N 3. — P. 542.
34. Guyton A. C., Hall J. E. Medical Physiology. — N. Y.; Chichester; London; Toronto: W. B. Saunders Company, 1996. — 1024 p.
35. Hrbek J. Proprioceptive motor circuits governing striated muscles: Structure, function and disorders // The higher nervous activity. — Prague: Statni Pedagogicke Nkladatelstvi, 1980. — 730 p.
36. Kryzhanovsky G. N. Central Nervous System Pathology: A new Approach. — N. Y.: Raven Press, 1986. — 421 p.
37. Cerebellum stimulation in alumina gel monkey model: Inverse relationship between clinical seizures and EEG interictal bursts / J. S. Lockard, G. A. Ojemann, W. C. Congdon et al. // Epilepsia. — 1979. — Vol. 20, N 2. — P. 223-234.
38. Magnes J., Moruzzi G., Pompeiano J. Synchronization of the EEG produced by low-frequency electrical stimulation of the region of solitary tract // Arch. Ital. Biol. — 1961. — Vol. 99, N 1. — P. 33-67.
39. Mutani R., Bergamini L., Doriguzzi T. Experimental evidence for the existence of an extrarhinencephalic epileptogenic focus. Part 2. Effects of the paleocerebellar stimulation // Epilepsia. — 1969. — Vol. 10, N 2. — P. 351-362.
40. Shandra A. A., Godlevsky L. S. Antiepileptic effects of cerebellar nucleus dentatus electrical stimulation under different conditions of brain epileptisation // Indian Journal of Exper. Biol. — 1990. — Vol. 28. — P. 158-161.
41. Afterdischarges elicited by electrical thalamic stimulation in the hemicerbellectomized baboon // Advances in Neurology. Primate models in neurological disorders / S. Walter, A. Basso, G. Guiot et al. / Eds. by B. S. Meldrum, C. D. Marsden. — N. Y.: Raven Press, 1975. — P. 133-145.
42. Woodbury D. M. Convulsant Drugs: Mechanisms of Action // Antiepileptic Drugs: Mechanisms of Action / Ed. by G. H. Glasser, J. K. Penry, D. M. Woodbury. — N. Y.: Raven Press, 1980. — P. 249-303.