

66-85-60

Васильев

Ев. Ант.

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР
ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ.
И ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

На правах рукописи

Ш А Н Д Р А
Алексей Антонович

**К ПРОБЛЕМЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ
МЕЖДУ
ГИПЕРАКТИВНЫМИ СТРУКТУРАМИ
В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.00.16 — патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 1977

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ
И ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

На правах рукописи

Ш А Н Д Р А
Алексей Антонович

**К ПРОБЛЕМЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ
МЕЖДУ
ГИПЕРАКТИВНЫМИ СТРУКТУРАМИ
В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.00.16—патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 1977

Работа выполнена в лаборатории общей патологии нервной системы Института общей патологии и патологической физиологии АМН СССР и на кафедре патологической физиологии Одесского медицинского института им. Н. И. Пирогова.

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

член-корр. АМН СССР, профессор **Г. Н. Крыжановский**,
кандидат медицинских наук, доцент **Р. Ф. Макулькин**.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

член-корр. АМН СССР, профессор **О. С. Адрианов**,
доктор медицинских наук, профессор **С. И. Франкштейн**.

Ведущее учреждение — II-ой Московский медицинский институт имени Н. И. Пирогова.

Автореферат разослан « ____ » _____ 197 г.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 197 г.

в _____ час. на заседании Специализированного совета, шифр Д-657, при Институте общей патологии и патологической физиологии АМН СССР (Москва, 125315, Балтийская ул., 8).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института.

Ученый секретарь совета кандидат медицинских наук
Л. Н. СКУРАТОВСКАЯ.

Актуальность проблемы

Исследование соотношений между гиперактивными структурами в коре головного мозга имеет важное значение для выяснения патофизиологических механизмов развития ряда важнейших форм патологии центральной нервной системы, связанных с образованием фокусов гиперактивности в коре головного мозга, а также для понимания функциональной организации тех отделов неокортекса, в которых формируются такие фокусы.

Одним из путей решения этой проблемы является ее анализ на основе общей концепции роли детерминантных структур в деятельности нервной системы и теории генераторных механизмов нейропатологических синдромов, характеризующихся гиперактивностью систем (Г. Н. Крыжановский, 1972—1976). Дальнейшая разработка принципа детерминанты имеет важное значение для понимания интегративной деятельности нервной системы в условиях нормы и особенно в условиях патологии, поскольку с феноменом детерминанты могут быть связаны разнообразные формы патологии, охватывающие различные уровни, отделы и системы ЦНС.

Принцип детерминанты был первоначально разработан при изучении деятельности спинного мозга и подкорковых структур. Функциональные отношения в коре головного мозга в таком плане не изучены.

В настоящей работе гиперактивную структуру, играющую роль детерминантного очага, создавали в орбито-фронтальной (префронтальной) коре, другие фокусы активности создавали в коронарной, сигмовидных, латеральной, сильвиевой и эктосильвиевой извилинах.

До сих пор нет общепринятых взглядов на механизмы формирования в коре головного мозга фокусов гиперактивности, играющих роль первичных и вторичных эпилептогенных очагов, их взаимоотношений и особенностей функциони-

рования. Выяснение этих вопросов может иметь значение для понимания ряда сторон патогенеза, диагностики и лечения очаговой эпилепсии.

Создание гиперактивной детерминантной структуры в орбито-фронтальной коре определялось тем, что этот отдел неокортекса имеет обширные связи с ассоциативными и проекционными корковыми зонами (А. Л. Микеладзе, Г. И. Кикнадзе, 1969, 1972; А. С. Батуев, 1976; Nauta, 1968, 1972; Pandya a. Kuypers, 1969), играет важную роль в общей интегративной деятельности головного мозга (И. П. Павлов, 1927; П. К. Анохин, 1949; А. Р. Лурия, 1970; В. Н. Казаков, 1971; О. С. Андрианов, 1976; А. С. Батуев, 1976; Pribram, 1969; Konorski, 1971) и генерализации судорожных припадков (Tharp, 1972; Sidney, 1972; Bancaud et al., 1974; Stepien, 1974; Penfield, 1975; Ludwig, Ajmone-Marsan a. Van Buren, 1975). В последующих сериях экспериментов гиперактивную детерминантную структуру создавали и в других отделах неокортекса (прореальной, сильвиевой, эктосильвиевой, коронарной и сигмовидных извилинах).

Цели и задачи исследования

В первой части работы проводилось дифференцированное исследование эфферентно-афферентных и межполушарных кортико-кортикальных связей орбитального и фронтального отделов префронтальной коры с другими зонами неокортекса. Разработка этого вопроса была необходима для того, чтобы выбрать участок префронтальной коры, который в большей мере подходил для создания функциональной структуры, обладающей патофизиологическими характеристиками гиперактивной детерминанты; с разработкой этого вопроса был связан также последующий анализ взаимоотношений между детерминантной структурой в орбито-фронтальной коре и фокусами активности в других корковых зонах.

Вторую часть работы составило решение ряда задач: изучение условий формирования гиперактивных структур в коре головного мозга, установление иерархических взаимоотношений между детерминантной структурой и другими фокусами, играющими роль «станций назначения»; выяснение особенностей функционирования этих фокусов, их подавления и активации; исследование роли детерминантных структур, возникающих в коре головного мозга, в формировании функциональных комплексов.

Научная новизна и практическая ценность

Впервые проведено изучение кортико-кортикальных связей раздельно орбитальной и фронтальной областей префронтальной коры с другими кортикальными зонами ипсил- и контрлатерального полушарий. Установлено, что орбитальная кора является основной эфферентной частью орбито-фронтальной коры, обеспечивающей связи с другими отделами неокортекса, а прореальная кора (фронтальный отдел) обеспечивает эфферентные корковые связи лишь с близлежащими кортикальными зонами лобной доли. Гетеротопические межполушарные связи орбитального и фронтального отделов установлены также впервые.

Установлена роль рострального отдела мозолистого тела в передаче возбуждения из орбито-фронтальной коры одного полушария в другое, билатеральной синхронизации судорожной активности и в формировании вторичных очагов судорожной активности при создании детерминантного очага в орбито-фронтальной коре.

Показаны условия формирования гиперактивных структур в коре головного мозга, основные свойства детерминантных структур, созданных в коре головного мозга.

В модельном плане изучены механизмы «предрасположенности» возникновения вторичных очагов судорожной активности в коре головного мозга. Показано, что эта «предрасположенность» может быть связана с ослаблением тормозного контроля, нарушением механизмов регулирования собственной активности и повышением возбудимости.

Показано, что сочетанное применение угнетения коры головного мозга с помощью фторотана и активации эпилептической активности при наличии латентных очагов с помощью бемегида обеспечивают возможность дифференцированного выявления детерминантного и зависимых очагов в многофокусном комплексе эпилептической активности в коре головного мозга. Эти данные могут иметь значение для диагностики детерминантного и зависимых очагов.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы доложены на: совместном заседании Одесского отделения Украинского общества патофизиологов и Одесского отделения Украинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (Одесса, 1975),

II-м Всесоюзном съезде патофизиологов (Ташкент, 1976), VII-ой Всесоюзной конференции по электрофизиологии центральной нервной системы (Каунас, 1976), II-ом Международном симпозиуме «Человекът и жизнената среда» (НРБ, Варна, 1976), научной конференции кафедры патофизиологии Одесского медицинского института им. Н. И. Пирогова (Одесса, 1977), межлабораторной научной конференции института общей патологии и патологической физиологии АМН СССР (Москва, 1977).

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, пяти глав и выводов, общим объемом 209 страниц машинописного текста, содержит 35 рисунков и 5 схем, выполненных на отдельных листах. Библиография содержит 289 наименований (из них отечественных — 149 и иностранных авторов — 145).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ

Всего в опытах использовано 186 кошек. Исследования проведены в условиях острого эксперимента на наркотизированных (нембутал 25—50 мг/кг веса внутривенно) или обездвиженных лиственном животных (0,015—0,04 мг/кг веса внутривенно), которые находились на управляемом дыхании. Край операционной раны инъецировались 0,5% раствором новокаина. Местное обезболивание повторялось каждые 2—3 часа.

Оперативный доступ к орбито-фронтальной коре состоял в следующем. Средним разрезом, идущим от носовых костей до затылка, рассекали кожу и подкожную клетчатку. Скуловую дугу удаляли, кровотечение останавливали при помощи электротермокаутера. Глазное яблоко дренировали и отодвигали к верхне-челюстной поверхности глазницы. Трепанация костей свода черепа и глазницы обеспечивала широкий доступ к различным отделам орбито-фронтальной коры и некоторым смежным с ней корковым зонам. Твердую мозговую оболочку рассекали крестообразным разрезом, края ее отодвигали в стороны.

Животные находились в экранированной камере, температура в которой поддерживалась на уровне 32—36°C. Поверхность коры головного мозга увлажнялась раствором Рингера, нагретым до 37°C. Опыты начинали спустя 2 часа после

прекращения эфирного наркоза. Отводящие электроды размещали в лобной, височной, теменной и затылочной областях коры. Индифферентный электрод укреплялся в носовой кости; активными электродами служили хлопчатобумажные нити, смоченные физиологическим раствором. При биполярном отведении использовали шариковые серебряные электроды. Регистрация биопотенциалов осуществлялась на чернильнопишущем электроэнцефалографе 4-ЭЭГ-3.

Для изучения путей взаимодействия участков орбито-фронтальной коры, в которых создается гиперактивный детерминантный фокус с другими зонами неокортекса, был использован метод стрихнинной нейрографии (И. С. Беритов, Д. Г. Гедеванишвили, 1945; А. И. Ройтбак, 1955; Bremer, 1935, 1944; Dusser de Barenne, Mc. Culloch, 1938, 1939; Dusser de Barenne 1939; Mc. Culloch, 1944; Frankenhauser, 1951; Bures, Petran, Zachar, 1960). Метод стрихнинной нейрографии исторически и генетически связан с изучением механизмов генерации эпилептической активности в головном мозгу. Эпилептиформные очаги, формирующиеся в коре головного мозга под влиянием стрихнина, являются адекватной моделью очагов эпилептической активности (Adrian a. Moruzzi, 1939; Penfield, Jasper, 1954; Li, 1955). Таким образом, проведение настоящего исследования путем создания очагов возбуждения с помощью стрихнина удовлетворяет одновременно требованиям и стрихнинной нейрографии, и изучению гиперактивных детерминантных структур, а также исследованию эпилептиформной активности.

Для выяснения путей межполушарной передачи стрихнинного возбуждения и удельного значения в этой передаче разных межполушарных комиссур произвели изолированную, частичную и полную перерезку мозолистого тела и передней комиссуры. Существующие методы рассечения межполушарных комиссур (З. В. Самадашвили, 1970, 1971; Magni, Melzack a. Smith, 1960; Swadlow a. Schneiderman, 1969) не позволяют производить изолированную перерезку передней комиссуры. В связи с этим нами была разработана методика изолированной перерезки передней комиссуры (решение Госкомитета по делам изобретений и открытий о выдаче авторского свидетельства от 10 мая 1977 г. по заявке № 2344677/13). Лобные доли обнажали путем трепанации черепа над фронтальными синусами. Твердую мозговую оболочку надсекали двумя линейными разрезами длиной около 10 мм, идущими параллельно сагиттальной щели. Перерезку производили шпательем, введенным со стороны лобного полюса параллельно ос-

нованию черепа, на расстоянии 5 мм от основания черепа и 18—20 мм в передне-заднем направлении. При таком доступе оставались интактными остальные комиссуры, сагиттальный и прямой синусы, артериальные сосуды Виллизиева круга и венозные сплетения основания черепа.

В разных сериях экспериментов производили дополнительные вмешательства: удаление коры путем субпиальной аспирации; обработку симметричной к стрихнинизируемому участку области коры субконвульсивной дозой стрихнина (0,03—0,05%), экстирпацию ложкой Фолькмана участков стрихнинизации; интратрахеальное введение различных наркотических веществ (эфир, фторотан, наркотан). Полнота перерезок межполушарных комиссур верифицировалась гистологически.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Кортико-кортикальные связи орбито-фронтальной коры

а) Эфферентные кортико-кортикальные связи орбито-фронтальной коры

После аппликации стрихнина на различные отделы прореальной коры в месте стрихнинизации развивались типичные трехфазные стрихнинные потенциалы, общая величина которых составляла 400—700 мкВ. Одновременно с ними регистрировались стрихнинные разряды на всем протяжении орбитальной, коронарной, передней и задней сигмовидных и передних отделов латеральной извилины исиалатерального полушария. Эти данные совпадают с результатами морфологических (А. Л. Микеладзе, Г. И. Кикнадзе, 1969, 1972; Г. И. Кикнадзе, 1969) и электрофизиологических (О. К. Ахметашвили, 1972; Н. Г. Эристави, 1973) исследований. Установленные нами эфферентные кортикальные связи орбитального отдела с теми же полями премоторной, моторной и соматосенсорной зон неокортекса являются новыми и описаны нами впервые. Кроме того, стрихнинизация орбитальной коры вызывала появление синхронных потенциалов в первичной, вторичной слуховой и верхней части дополнительного слухового поля Ер (по Woolsey, 1964). В 18 и 19 полях также регистрировались стрихнинные разряды, irradiровавшие из орбитальной коры. В 17 поле спайки отсутствовали. Эти данные также являются новыми.

Данные литературы о связях префронтальной коры с полями слухового и зрительного анализаторов довольно противоречивы. Г. Я. Трошин (1903) после удаления префронтальной коры у кошек и собак, О. С. Адрианов (1953) после экстирпации двигательной коры у собак, не обнаружив дегенерированных волокон в зрительной коре, полностью отрицают наличие прямых связей между указанными корковыми отделами. Е. Г. Школьник-Яррос (1958) установила наличие связей между затылочной и лобной корой у собак. Путь обратного направления, по данным автора, отсутствует. А. Л. Микеладзе и Г. И. Кикнадзе (1969) установили наличие связей прореальной извилины с полями слухового и зрительного анализаторов у собак и отрицают их существование у кошек. А. С. Батуев и М. М. Богословский (1963) не выявили прямых связей лобной двигательной области с затылочной корой у кошек.

Результаты наших исследований показали, что прореальная кора имеет связи только с вентральными отделами слуховых зон A_2 , A_3 и A_4 (по Woolsey, 1964). Небольшая амплитуда стрихнинных потенциалов в этих корковых зонах указывает на слабую выраженность связей между прореальной и височной корой. Наши данные полностью подтверждают результаты исследований авторов, отрицавших существование прямых путей из прореальной извилины в зрительную кору. Тем не менее имеются данные, полученные на обезьянах, о существовании двусторонних связей между префронтальной корой и нижне-теменной, затылочно-височной и передней половиной височной коры. Поскольку нами установлены мощные взаимные связи прореальной и орбитальной извилины и связи последней с височной и теменно-затылочной корой, то следует предположить, что орбитальная кора является тем средним звеном, переключаясь в котором импульсация из орбито-фронтальной коры может достичь областей неокортекса, с которыми фронтальный отдел не имеет прямых анатомических связей. Важными, с нашей точки зрения, являются установленные нами связи орбитальной коры с ассоциативными областями. Большая амплитуда и частота разрядов в теменной коре при стрихнинизации орбитальной коры свидетельствуют о существовании мощных эфферентных связей с этой зоной неокортекса. Эти данные являются новыми.

б) Афферентные кортико-кортикальные связи орбито-фронтальной коры

Организация афферентных корковых связей орбитального и фронтального отделов префронтальной коры, по нашим данным, не имеет существенных различий. Фронтальный отдел имеет прямые афферентные связи с орбитальными, премоторными, моторными, соматосенсорными и инсулярными полями сильвиевой извилины. Эти данные согласуются с результатами исследований других авторов (А. Л. Микеладзе, Г. И. Кикнадзе, 1969; О. К. Ахметалашвили, 1972; Н. Г. Эристави, 1973). Орбитальный отдел также получает афферентные корковые связи из указанных корковых зон, за исключением коры задней сигмовидной извилины, стрихнинизация которой не вызывала появления стрихнинных спайков в орбитальной коре.

На основании нейронографических исследований эфферентных и афферентных связей орбито-фронтальной коры можно предположить, что связи фронтального и орбитального отделов с премоторными, моторными, соматосенсорными и инсулярными отделами неокортекса являются, по-видимому, двусторонними. Таким образом, оба отдела орбитофронтальной коры имеют четко выраженные двусторонние корковые связи с близлежащими зонами неокортекса, а корковые связи префронтальной коры с другими, более отдаленными корковыми зонами (латеральная, супрасильвиева, эктосильвиева извилины) являются преимущественно эфферентными и обеспечиваются, в основном, орбитальным отделом.

в) Межполушарные кортико-кортикальные связи орбито-фронтальной коры

Орбитальный и фронтальный отделы имеют одинаково развитые гомотопические межполушарные волокна, обеспечивающие свободное распространение стрихнинных разрядов из одного полушария в другое. Это заключение согласуется с результатами морфологических (К. П. Федорова, 1972; Ebner a. Myers, 1965; Voneida a. Trevarthen, 1969; Mizuno, Glemente, Sauerland, 1969; Luftenberg, 1972) и электрофизиологических (Sachs, Brendler a. Fulton, 1949) исследований, указывающих наличие комиссуральных путей между орбито-фронтальными отделами неокортекса. Гетеротопические межполушарные волокна распределены между различными полями орбито-фронтальной ко-

ры неравномерно. Поля орбитального отдела имеют более обширную сеть межполушарных волокон, связывающих его с прореальной, коронарной, передней и задней сигмовидными, ростральными отделами сильвиевой и эктосильвиевой извилины контрлатерального полушария, в то время как фронтальный отдел имеет межполушарные связи только с орбитальной, передними отделами коронарной и задней сигмовидной извилины. Эти данные являются новыми и описаны нами впервые. Межполушарные связи между фронтальным и орбитальными отделами, так же, как и корковые связи между указанными отделами в пределах одного полушария, являются, по-видимому, двусторонними.

Таким образом, проведенное нами дифференцированное исследование преформированных связей орбитального и фронтального отделов префронтальной коры показало наличие существенных различий в конструкции кортико-кортикальных связей указанных отделов. Орбитальный отдел имеет более выраженные (компактные) и обширные корковые пути, связывающие его с другими отделами неокортекса обоих полушарий и обеспечивающие распространение стрихнинных разрядов в эти корковые зоны.

Важная роль прямых анатомических путей в проведении судорожной импульсации и формировании очагов эпилептиформной активности была показана в экспериментальных и клинических исследованиях (В. Д. Чирков, 1961, 1973; Н. Ю. Беленков, В. Д. Чирков, 1961; В. М. Окуджава, 1969, 1972; В. М. Угрюмов и соавт., 1971; М. М. Хананашвили, 1972; В. М. Мосидзе и соавт., 1972; А. П. Ромоданов и соавт., 1974; Д. Г. Шефер и соавт., 1974, 1976; Moruzzi, 1939; Dusser de Barenne, Mc Culloch, 1939; Penfield, Jasper, 1954; Bogen, Vogel, 1962; Sperry, 1968; Woodruff, 1975 и др.). На основании анализа принципа детерминанты можно полагать, что общие закономерности взаимодействия между гиперактивными структурами на корковом уровне будут наиболее четко выявляться в тех корковых зонах, которые имеют мощные и выраженные системы связей. Ввиду того, что нами создавалась в коре головного мозга гиперактивная ДСО (детерминанта), генерирующая судорожную активность можно было ожидать, что в первую очередь и наиболее полно влияния из детерминантного очага будут реализованы в тех корковых зонах, которые связаны с областью ДСО наиболее компактными морфофизиологическими связями.

Исходя из указанных предпосылок, мы предположили, что

орбитальная кора, имеющая более выраженные и обширные системы преформированных корковых связей по сравнению с фронтальным отделом, является подходящим объектом для моделирования функциональной структуры, обладающей патофизиологическими характеристиками детерминанты.

2. МОДЕЛЬ КОРКОВОЙ ДЕТЕРМИНАНТЫ, СОЗДАННАЯ С ПОМОЩЬЮ СТРИХНИНА

а) Условия формирования гиперактивных структур в коре головного мозга

При создании с помощью стрихнина сравнительно слабых очагов возбуждения в различных отделах коры головного мозга такие очаги работали асинхронно и независимо друг от друга. Этот факт совпадает с данными других авторов, показавших, что при стрихнинизации достаточно отдаленных друг от друга разных пунктов коры возникают очаги возбуждения с асинхронной активностью (И. С. Беритов, Д. Г. Гедеванишвили, 1945; А. И. Ройтбак, 1955; А. С. Батуев и М. М. Богословский, 1963).

Произведенная в этих условиях аппликация 3% раствора либо кристаллика стрихнина на орбитальную кору приводила к появлению в месте стрихнинизации характерных трехфазных стрихнинных потенциалов, амплитуда которых достигала 1,5—2,0 мВ; эти потенциалы генерировались с относительно большой частотой. Вначале разряды во всех стрихнинизированных участках коры возникали асинхронно и независимо друг от друга. В дальнейшем, по мере формирования очага в орбитальной коре и возрастания в нем уровня активности, отмечалось постепенное повышение амплитуды судорожных разрядов и в очагах коронарной и сигмовидных извилин. Контрольные наблюдения показали, что этот результат не был обусловлен дальнейшим действием в этих очагах стрихнина, он был связан по времени с формированием нового фокуса судорожной активности в орбитальной коре. Наряду с этим наблюдалась синхронизация разрядов в очагах коронарной и сигмовидных извилин с разрядами в новом очаге. На высоте развития процесса генерирования разрядов в коронарной и сигмовидных извилинах было синхронизировано с генерацией разрядов в очаге орбитальной коры. Таким образом, возникал единый функциональный комплекс, в котором ведущую, организующую и детерминирующую роль играл очаг в орбитальной коре.

б) Значение уровня активности и функционального состояния различных корковых зон для реализации влияний детерминантного очага

Если после появления первых спайковых потенциалов в очагах коронарной и сигмовидных извилин стрихнин не удаляли либо для создания субконвульсивных очагов применяли более высокие концентрации стрихнина (0,1—0,5%), то это приводило к появлению в зонах стрихнинизации асинхронных потенциалов значительной амплитуды. При создании гиперактивного очага в орбитальной коре в этих условиях также наблюдалась постепенная синхронизация ритмов спайковой активности в работе всех очагов. Однако, чем более значительной была исходная активность в очагах коронарной и сигмовидных извилин, тем более мощной должна быть активность гиперактивного очага в орбитальной коре и тем больше времени требовалось для установления синхронности в работе очагов. Синхронизация судорожной активности очагов в сигмовидных извилинах происходила в этом случае значительно позже, чем в других очагах, либо полная синхронизация вовсе не устанавливалась, и при этом, наряду с синхронными разрядами, очаги продолжали генерировать разряды в собственных режимах активности. В ряде экспериментов одна из сигмовидных извилин не подвергалась предварительной обработке слабым раствором стрихнина и спайковая активность в них не возникала даже на стадии, когда все остальные очаги работали в едином режиме синхронизированной активности; лишь изредка в них появлялись отдельные судорожные потенциалы незначительной амплитуды.

в) Влияние фармакологического подавления судорожной активности и экстирпации детерминантного и других очагов на деятельность комплекса очагов судорожной активности

Для выяснения вопроса о том, действительно ли гиперактивный очаг в орбитальной коре играет детерминирующую роль в образовании эпилептического комплекса и в определении характера активности других очагов, были проведены опыты с угнетением активности детерминантного и других очагов. Эксперименты показали, что подавление активности в детерминантном очаге в орбитальной коре путем аппликации 6% раствора нембутала или его экстирпация на стадии, когда все очаги работали в едином режиме синхронизированной активности, имели своим следствием уменьшение амплитуды

потенциалов в других очагах и распад эпилептического комплекса; остальные очаги начинали работать в своих собственных режимах и независимо друг от друга. Если же подавляли активность в любом другом очаге или его экстирпировали, то комплекс сохранялся и оставшиеся очаги работали в едином режиме, навязанном детерминантным очагом в орбитальной коре. Таким образом, очаг в орбитальной коре действительно играл роль ведущего, детерминантного очага.

Детерминантные свойства гиперактивного очага нельзя было связать с его локализацией в орбитальной коре. Как показали исследования, после экстирпации детерминантного очага в орбитальной коре и распада комплекса, создание нового мощного очага путем аппликации стрихнина в сильной концентрации в другой зоне, где раньше находился один из зависимых очагов, или в интактных от стрихнина корковых зонах прореальной, сильвиевой, эктосильвиевой извилин вызывало формирование нового комплекса судорожной активности, который работал в режиме, навязанном новым детерминантным очагом.

Таким образом, проведенные исследования показали, что гиперактивный очаг в коре головного мозга может играть роль ДСО. Значение полевой заключается в том, что она определяет характер активности других очагов возбуждения, усиливает возбуждение в них, объединяет их в единый функциональный комплекс и детерминирует характер деятельности всего комплекса. Основным свойством очага, делающим его детерминантной структурой, является высокий уровень генерируемого им возбуждения.

Заслуживает внимания поведение зависимых очагов, которые служат «станциями назначения» (СН) для функциональных посылок, формируемых гиперактивной ДСО. Как показали исследования, СН не ведут себя как пассивные структуры, которые просто воспроизводят функциональную посылку из ДСО и соподчиняются ей. В тех случаях, когда в СН были сохранены собственные аппараты регулирования активности, функциональная посылка из ДСО могла быть демпфирована и подавлена в СН. Это видно на примере поведения структур в сигмовидных извилинах, не подвергавшихся предварительной обработке стрихнином, где практически отсутствовала индуцированная спайковая активность или последняя была незначительной. Лишь на более поздних стадиях процесса наведенная судорожная активность может возникнуть в интактных участках коры. Важным условием

для проявления этого эффекта является очень высокий уровень судорожной активности в ДСО.

Функциональная посылка из ДСО реализовалась в СН, где имело место снижение порогов возбудимости нейронов и нарушение тормозных механизмов олагодаря предварительной обработке этих участков коры слабым раствором стрихнина. Таким образом, СН, представляющие собой зависимые вторичные эпилептические очаги, возникают прежде всего в «предрасположенных» участках коры и эта «предрасположенность» выражается в снижении уровня тормозного контроля, повышении возбудимости и нарушении механизмов регулирования собственной активности.

Проведенные эксперименты свидетельствуют о сложных взаимоотношениях между детерминантным и вторичными очагами. Эти отношения, как было видно, определяются, с одной стороны, интенсивностью функциональной посылки из детерминантного очага и, с другой стороны, уровнем возбудимости и состоянием механизмов регулирования активности в зависимых очагах, играющих роль СН. Анализ экспериментального материала показывает, что образование эпилептического комплекса реализуется как единство работы ДСО и СН, как единство детерминированной и вероятностной формы деятельности нервной системы. Это положение, выдвинутое ранее (Г. Н. Крыжановский, 1976), получило в настоящем исследовании новое экспериментальное подтверждение.

Наряду с этим проведенные исследования служат в известном отношении моделью для выяснения патофизиологических механизмов терапии: как было видно из изложенных опытов, только ликвидация детерминантного очага способна вызвать распад эпилептогенного комплекса как единой эпилептогенной структуры; ликвидация любого из зависимых очагов не давала такого эффекта. Этот результат согласуется с хорошо известными клиническими данными, свидетельствующими о важности удаления ведущего очага для получения лечебного эффекта (В. М. Угрюмов, 1965; В. М. Угрюмов, Ю. В. Зотов, 1971; П. М. Сараджишвили, 1971; Ю. В. Зотов, 1971; П. М. Сараджишвили, О. А. Сигуа, С. А. Чхенкели, 1974; А. П. Ромоданов и соавт., 1974; Д. Г. Шефер и соавт., 1974; Penfield, Jasper, 1954; Falconer et al., 1968; Bancaud et al., 1969; Rossi, 1975 и др.).

г) Влияние эфирного и фторотанового наркоза на деятельность комплекса очагов судорожной активности

Данные о функциональной неравнозначности детерминантного и зависимых очагов явились предпосылкой для проведения исследований по дифференцированному выявлению этих очагов. Можно было предположить, что вызывая наркотическое угнетение коры, в которой локализовались очаги, можно получить различную степень подавления детерминантного и зависимых очагов. В качестве наркотиков применялись эфир и фторотан, действующие преимущественно на кору лобного мозга (А. З. Маневич, Р. А. Альшулер, 1968; Т. М. Дарбинян, В. Б. Головинский, 1972; Г. Е. Батрак, С. И. Хрусталева, А. Г. Доронин, 1972; С. И. Хрусталева, В. М. Закопка, 1975). Эффекты эфирного и фторотанового наркоза были аналогичны с той только разницей, что при фторотановом наркозе они возникали быстрее. Уже через несколько минут после дачи эфира или через несколько секунд после дачи фторотана наблюдалось уменьшение амплитуды пиковых потенциалов в зависимых очагах, в детерминантном же очаге в этот период амплитуда потенциалов не претерпевала существенных изменений. Подавление активности вначале было более выражено в очагах, более отдаленных от детерминантного (в сигмовидных извилинах), и менее в очаге, ближайшем к детерминантному (в коронарной извилине). На стадии, когда судорожная активность была подавлена во всех зависимых очагах, в детерминантном очаге она сохранялась. После отмены наркоза судорожные разряды в очагах постепенно восстанавливались, причем вначале они появлялись в очаге, ближайшем к детерминантному, а затем — в других очагах. Быстрое возникновение эффектов подавления и восстановления судорожной активности при даче фторотана позволяло несколько раз в течение одного опыта повторять указанную процедуру, при этом каждый раз депрессия очагов и их восстановление происходили в описанном порядке.

Более раннее подавление активности в зависимых очагах связано, по-видимому, с тем, что в них в большей степени сохранены механизмы регулирования, активировано меньшее число нейронов (В. М. Окуджава, 1969, 1971; В. Д. Чирков, 1973; Li, 1955; Ajmone-Marsan, 1963), а также с тем, что наркоз нарушает синаптическое проведение от детерминантного очага. Привлекает внимание то обстоятельство, что детерминантный очаг сохраняет свою активность тогда, когда

активность в зависимых очагах уже полностью исчезает, хотя нередко в исходном состоянии и детерминантный и зависимые очаги, если судить по электрографическим показателям, могли характеризоваться как будто одинаковым уровнем активности. Эти данные подтверждают клинические наблюдения о том, что по одним электрографическим признакам не всегда можно определить детерминантный очаг (В. М. Угрюмов, Ю. В. Зотов, 1971; Penfield, Jasper, 1954; Rossi, 1975).

д) Влияние бемегида на латентный комплекс очагов судорожной активности

В этой серии экспериментов мы моделировали ситуацию, когда все очаги комплекса находились в латентном состоянии. Это достигалось тем, что после установления устойчивой синхронизации в работе очагов удаляли бумажку со стрижником из области детерминантного очага и саму область отмывали физиологическим раствором. В этих условиях возникало уменьшение амплитуды и частоты разрядов во всех очагах комплекса. После того, как полностью исчезала активность во всех очагах, животному внутривенно вводили бемегид (0,5—2,0 мл 0,5% раствора). Через несколько минут после введения бемегида начинали появляться судорожные разряды в области бывшего детерминантного очага, в зонах же бывших зависимых очагов активность отсутствовала; небольшие потенциалы в этих зонах появлялись через 10—20 секунд после возникновения судорожных разрядов в детерминантном очаге. В дальнейшем происходило увеличение потенциалов во всех очагах и их синхронизация, то есть восстановление эпилептиформного комплекса. Если на этом этапе давали фторотан (наркозан), то можно было наблюдать постепенное уменьшение амплитуды разрядов вначале в зависимых очагах, затем — в детерминантном.

Таким образом, опыты с применением бемегида показали, что при наличии латентных очагов и всего латентного комплекса повышение общей возбудимости мозга с помощью бемегида «проявляет» прежде всего детерминантный очаг, а затем зависимые очаги, и восстанавливается таким образом эпилептиформный комплекс. Очевидно, что и этот феномен имеет в своей основе функциональную неравнозначность эпилептиформных очагов и связан с силовыми отношениями между ДСО и СН.

е) Влияние полной и частичной перерезки мозолистого тела и передней комиссуры на межполушарную передачу судорожной активности из орбито-фронтальной коры и функциональное взаимодействие двух детерминантных очагов, созданных в обоих полушариях

При создании мощных очагов судорожной активности путем аппликации 1—3% раствора стрихнина в орбитальном либо фронтальном отделах орбито-фронтальной коры одного полушария в гомотопических точках контрлатерального полушария возникали судорожные разряды, которые по своим амплитудным и частотным характеристикам совпадали со спайками в фокусе стрихнинизации. Такие очаги являются, как известно, «зеркальными» по отношению к первичному очагу (В. М. Окуджава, 1969, 1972; П. М. Сараджишвили, 1971; В. М. Мосидзе и соавт., 1972; Г. Н. Крыжановский, В. В. Руссев, 1976; Moruzzi, 1939; Penfield, Jasper, 1954; Morrell, 1959—1960; Nie et al., 1974; Rossi, 1975). Для решения вопроса об участии различных межполушарных комиссур в иррадиации судорожной активности и в индуцировании зеркальных очагов были проведены опыты с изолированными разрушениями передней комиссуры, в составе которой проходят волокна, объединяющие орбито-инсулярные отделы префронтальной коры и играющие важную роль в межполушарной передаче эпилептиформной активности (Д. Г. Шефер и соавт., 1974, 1976; Garol, 1942; Bogen, Vogel, 1963; Obrador, 1971). Опыты показали, что перерезка передней комиссуры не органичивает проведение судорожной активности в орбито-фронтальную кору противоположного полушария при создании детерминантных очагов в орбитальном и фронтальном отделах префронтальной коры.

В следующей серии экспериментов производили перерезку мозолистого тела на всем его протяжении. После такой перерезки передача судорожных разрядов из очагов, созданных в орбитальном и фронтальном отделах, прекращалась, и, несмотря на продолжительное наблюдение (до 10 часов после перерезки), не восстанавливалась. С целью выявления экстракаллозальных путей межполушарной передачи судорожных разрядов, в некоторых опытах внутрибрюшинно вводился раствор стрихнина (0,15—0,20 мг/кг). Это приводило к повышению амплитуды разрядов только в детерминантном очаге орбито-фронтальной коры одного полушария. В противоположном полушарии разряды отсутствовали. Полученные данные свидетельствуют о том, что единственной межполушар-

ной связью, по которой происходит распространение стрихнинных разрядов из префронтальной коры одного полушария в другое, является мозолистое тело.

Для определения роли отдельных частей мозолистого тела в межполушарной передаче стрихнинных разрядов из орбито-фронтальной коры проводились опыты с частичными перерезками мозолистого тела. Установлено, что изолированная перерезка рострального отдела мозолистого тела (колена и клюв) полностью предотвращала межполушарную передачу судорожной активности из очагов, созданных в орбитальном и фронтальном отделах. При этом судорожные разряды в детерминантном очаге не претерпевали существенных изменений, что говорило против возможного неспецифического угнетающего влияния мозговой травмы на межполушарную передачу стрихнинных разрядов. С целью повышения возбудимости в «зеркальном» участке орбито-фронтальной коры противоположного полушария на него наносили стрихнин в субконвульсивной дозе (0,03—0,05%). Однако, и в этих условиях судорожная активность, индуцированная из детерминантного очага, не проявлялась. Опыты показали также, что перерезка рострального отдела мозолистого тела не влияла на межполушарную передачу судорожной активности из детерминантных очагов, созданных в височной, теменной и затылочной зонах неокортекса. В дополнительной серии экспериментов изучали последствия изолированного и комбинированного поврежденных ствола и спленальной части мозолистого тела при сохранении его клюва и колена. В этих условиях воздействие травмы на функциональное состояние коры должно быть выражено больше. Несмотря на это, перерезка указанных частей мозолистого тела не оказывала влияния на межполушарную передачу судорожной активности.

Вывод о значении каллозальных путей в обеспечении функционального взаимодействия гиперактивных очагов и межполушарной передачи судорожной активности получил дополнительное обоснование в опытах с созданием двух очагов судорожной активности в симметричных точках орбито-фронтальной коры обоих полушарий. Как показали исследования, на первых этапах формирования таких очагов стрихнинные спайки возникали асинхронно и оба очага работали каждый в своем режиме. Затем через несколько минут после возникновения разрядов устанавливалась полная и устойчивая синхронизация их активности. Перерезка передней комиссуры не оказывала эффекта на синхронность активности

двух детерминантных очагов. Перерезка же колена и клюва мозолистого тела сразу приводила к нарушению синхронности в возникновении стрихнинных спайков в обоих очагах; в этих условиях оба очага работали самостоятельно в собственных режимах. В то же время перерезка роstralного отдела мозолистого тела не нарушала синхронности судорожной активности двух очагов, созданных в симметричных отделах латеральной, супрасильвиевой или эктосильвиевой извилин обоих полушарий. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что передача возбуждения из орбито-фронтальной коры одного полушария в орбито-фронтальную кору другого реализуется через колено и клюв мозолистого тела. Этот вывод согласуется с результатами морфологических исследований Voneida a. Trevarthen (1969), показавших, что каллозальные волокна, соединяющие орбито-фронтальные отделы обоих полушарий, проходят в составе колена и клюва мозолистого тела. Межполушарная передача из других корковых зон реализуется, по-видимому, через основную массу каллозальных волокон. Эти данные также согласуются с существующими морфологическими и электрофизиологическими данными (Н. Ю. Беленков, В. Д. Чирков, 1961; З. Ш. Кеванишвили и соавт., 1968; В. М. Мосидзе и соавт., 1972; Ebner a. Myers, 1965).

ж) Функциональные взаимодействия между гиперактивными очагами, созданными в обоих полушариях

Исходя из вышесказанного о роли детерминантного очага в образовании эпилептического комплекса и синхронизации деятельности других очагов, а также нейронографических данных о межполушарных связях орбитальной коры можно было предположить, что очаг мощной судорожной активности, созданный в орбитальной коре, будет играть роль детерминантного по отношению к фокусам активности, расположенным в коре противоположного полушария. Проведенные исследования подтвердили исходную предпосылку: создание мощного очага судорожной активности в орбитальной коре одного полушария на стадии, когда активность в субконвульсивных очагах, созданных в различных отделах коры контрлатерального полушария, асинхронна и каждый из них генерировал независимую друг от друга активность, приводило к повышению амплитуды и синхронизации разрядов в этих очагах с разрядами в орбитальной коре.

Проведенные исследования с воздействием эфирного (фторотанового) наркоза на комплекс очагов, созданных в обоих полушариях, показали, что под влиянием наркоза происходило снижение амплитуды пиковых потенциалов вначале в зависимых очагах, а затем — в детерминантном. После отмены наркоза судорожные разряды восстанавливались вначале в детерминантном, а затем — в зависимых очагах. В этих опытах было отмечено также и ряд особенностей: если симметричный по отношению к детерминантному очагу участок неокортекса противоположного полушария не подвергался предварительной обработке слабым раствором стрихнина и в этой СН регистрировались только судорожные разряды, поступающие по каллозальным путям из ДСО, то после дачи наркоза судорожная активность в данной СН подавлялась в первую очередь, а затем в СН, предварительно обработанных стрихнином. В тех же случаях, когда зеркальные СН создавались в условиях предварительной стрихнинизации, то при наркотическом угнетении судорожная активность в таких СН подавлялась значительно позже, чем в несимметричных СН, также предварительно обработанных стрихнином.

Эксперименты с перерезкой роstralного отдела мозолистого тела на стадии, когда все очаги комплекса, созданные в обоих полушариях, работали в едином режиме синхронизированной активности, показали, что такое анатомическое разобщение детерминантного и зависимых очагов приводит к нарушению синхронности возникновения разрядов, уменьшению и последующему исчезновению судорожной активности во всех СН. Изложенные данные демонстрируют важную роль прямых анатомических путей проведения судорожной активности в механизмах взаимодействия детерминантного и зависимых очагов, в формировании и деятельности комплекса очагов судорожной активности. Эти экспериментальные данные подтверждают клинические наблюдения Van Wagenen a. Herren (1940), Akelaitis et al. (1942), Bogen a. Vogel (1962, 1963), производивших сагиттальную перерезку межполушарных комиссур у больных эпилепсией с целью предотвращения межполушарной генерализации эпилептических разрядов.

Результаты проведенных исследований позволяют понять условия, механизмы и особенности образования многоочагового эпилептогенного комплекса как своеобразной «системы». Образование таких систем имеет, как известно, важное зна-

чение в развитии и осуществлении судорожных приступов (Т. С. Степанова, К. В. Грачев, 1971, 1976; В. М. Угрюмов и соавт., 1971; Д. Г. Шефер и соавт., 1974; М. Г. Лицишин, 1974; Penfield, Jasper, 1954; Dimov, 1971; Rasmussen, 1972; Talairach et al., 1974; Rossi, 1975).

Наряду с этим полученные данные выявляют ряд существенных свойств ведущего эпилептического очага как гиперактивной детерминантной структуры. В целом проведенные исследования подтверждают на новой модели общую концепцию о роли детерминантных структур в деятельности нервной системы и теорию генераторных механизмов нейропатологических синдромов (Г. Н. Крыжановский, 1972—1976).

В Ы В О Д Ы

1. Орбитальный и фронтальный отделы орбито-фронтальной коры отличаются друг от друга в функциональной организации эфферентных кортико-кортикальных связей. Орбитальная кора является основной эфферентной структурой орбито-фронтальной коры, обеспечивающей связи с другими отделами неокортекса, а прореальная — обеспечивает эфферентные корковые связи лишь с близлежащими кортикальными зонами лобной доли.

2. Орбитальный и фронтальный отделы практически не имеют отличий в функциональной организации афферентных кортико-кортикальных связей и получают их из премоторных, моторных, соматосенсорных и инсулярных отделов неокортекса.

3. Оба отдела орбито-фронтальной коры в одинаковой мере образуют гомотопические межполушарные связи. Гетеротопические межполушарные связи распределены между орбитальным и фронтальным отделами неравномерно. Фронтальный отдел имеет межполушарные связи с орбитальными, премоторными и моторными полями. Орбитальный отдел имеет более обширные связи, обеспечивающие проведение стрихнинных разрядов в фронтальные, премоторные, моторные, соматосенсорные, вентральные отделы слуховых и инсулярных полей противоположного полушария.

4. Детерминантные очаги, созданные в различных отделах коры головного мозга путем аппликации концентрированных растворов стрихнина, обладают следующими свойствами: определяют характер активности других очагов возбуждения, усиливают возбуждение в них, синхронизируют актив-

ность, объединяют их в единый функциональный комплекс и детерминируют поведение этого комплекса. Основным механизмом, обеспечивающим детерминантные свойства очага, является высокий уровень генерируемого им возбуждения.

5. Фармакологическое подавление активности детерминантного очага либо его хирургическое удаление имеют своим следствием распад комплекса судорожной активности. Ликвидация любого другого (зависимого) очага, входящего в комплекс, не приводит к распаду комплекса.

6. Вторичные (зависимые) очаги эпилептической активности возникают в первую очередь в «предрасположенных» участках, а также в участках, имеющих более выраженные структурно-функциональные связи с детерминантным очагом. Механизмом возникновения «предрасположенности» являются ослабление тормозного контроля, нарушение механизмов регулирования собственной активности, повышение возбудимости.

7. Угнетение судорожной активности в очагах, объединенных в функциональный комплекс, при эфирном или фторотановом наркозе имеет определенную закономерность: вначале подавляются зависимые эпилептогенные очаги, а затем детерминантный очаг. После отмены наркоза эпилептическая активность в первую очередь восстанавливается в детерминантном, а затем в зависимых очагах комплекса. При наличии латентного комплекса эпилептической активности, после внутривенного введения бемегида, вначале активируется детерминантный очаг, а затем — зависимые очаги.

8. Возникновение «зеркальных» очагов судорожной активности в симметричных детерминантному очагу участках орбито-фронтальной коры противоположного полушария обусловлено поступлением импульсации из детерминантного очага в орбито-фронтальную кору по каллозальным путям. Распространение эпилептической активности из орбито-фронтальной коры одного полушария в другое реализуется через сравнительно ограниченный участок мозолистого тела (колено и клюв).

9. Проведенные исследования отражают в модельном плане патогенетические условия образования детерминантного и вторичных очагов и формирование комплекса эпилептической активности в коре головного мозга; они могут служить экспериментальной моделью для разработки лечебно-диагностических мероприятий при некоторых формах многоочаговой эпилепсии.

**СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Кортико-кортикальные связи орбито-фронтальной коры. Физиологический журнал СССР, 1975, 61, № 11, 1597—1604.
2. Модификация оперативного доступа к орбито-фронтальной коре через полость глазницы без энуклеации (соавт. Н. Е. Охтишкин). В сб.: Рационализаторские предложения и изобретения в медицине. Киев, Здоров'я, 1976, 82—83.
3. Гиперактивные детерминирующие станции отправления в коре головного мозга. В кн.: II Симпозиум человек и жизненная среда, Варна, 1976, 46—50.
4. К механизму передачи возбуждения, генерируемого в орбито-фронтальной коре (соавт. Г. Н. Крыжановский, Р. Ф. Макулькин). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1976, 81, № 5, 522—525.
5. Фармакологический анализ функционально активных структур в деятельности ЦНС (соавт. Р. Ф. Макулькин). Материалы VII Всесоюзной конференции по электрофизиологии центральной нервной системы, Каунас, 1976, 159.
6. Межполушарная иррадиация судорожной активности при стрихнинном отравлении орбито-фронтальной коры (соавт. Р. Ф. Макулькин, Л. Г. Коваленко). Тезисы докладов II Всесоюзного съезда патофизиологов, Ташкент, 1976, т. 1, 215—216.
7. Роль гиперактивных детерминантных структур в создании функциональных комплексов судорожной активности в коре головного мозга (соавт. Г. Н. Крыжановский, Р. Ф. Макулькин). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1977, 83, № 1, 5—10.
8. Способ изолированной перерезки передней комиссуры головного мозга (соавт. Р. Ф. Макулькин). Решение Госкомитета по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР от 10 мая 1977 г. о выдаче авторского свидетельства по заявке № 2344677/13 (041080).
9. Аналіз взаємовідносин між функціонально-гіперактивними структурами, які утворюють комплекси епілептичної активності (соавт. Р. Ф. Макулькін, Д. В. Бойко). Тези доповідей X з'їзду Українського фізіологічного товариства, Одеса, 1977, 217.

БР 04990. Подписано к печати 30.9.77 г. Формат 60×90^{1/16}; печ. л. — 1,5;
уч. изд. л. — 1,6. Заказ 10429. Тираж 200.

Типография издательства «Черноморська комуна».