

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМЕНІ М. І. ПИРОГОВА

На гравах рукопису

ВІХРЕСТИК Світлана Леонідівна

ВІЛИВ ВЕРХНІХ ГОРЕБКИВ ЧОТИРИГОРБ'Я НА РОЗВИТОК
ТА ПРИПИНЕННЯ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ
(експериментальне дослідження)

14.00.16 - патологічна фізіологія

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

ОДЕСА - 1994

Роботу виконано на кафедрі нормальної фізіології Одеського
медичного інституту імені М. І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник - доктор медичних наук, професор
Олексій Антонович Шандра

Науковий консультант - доктор медичних наук, доцент
Леонід Семенович Годлевський

Офіційні опоненти - доктор медичних наук, професор
Анатолій Іванович Гоженко
- кандидат медичних наук, старший
науковий співробітник
Валерій Семенович Пономарчук


Провідна установа - Харківський державний медичний
університет

Захист дисертації відбудеться " " _____ 1994 року
о _____ годині на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д 05.04.02
при Одеському медичному інституті імені М. І. Пирогова за адресою:
270100, м. Одеса, пров. Н. Нариманова, 2.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Одеського ме-
дичного інституту ім. М. І. Пирогова.

Автореферат роз'яснено " " _____ 1994 року.

Вчений секретар Спеціалізованої
ради, доктор медичних наук


Л. С. Годлевський

Актуальність проблеми. Епілепсія - важкий психоневрологіч-
ний розлад, який включає власне епілепсію, епілептичні синдроми
і захворювання, зв'язані з судорожною активністю (Сарадживиди
и др., 1977; Болдырев, 1984; Карлов, 1990; Gastaut, 1973; Janz,
1985). Частота виникнення епілепсії в різних країнах коливається
від 25 до 50 випадків на 100 000 населення (Карлов, 1990;
Bronson, Wranh, 1987; Pond, 1987; Shorvon, 1990; Sidenvall,
1980). По даним Міжнародної Протиепілептичної Ліги більш ніж 40
мільонів хворих на епілепсію в світі непрацездатні, що свідчить
про недостатню ефективність засобів лікування. Тому в матеріалах
останніх Конгресів Ліги (Бразилія (1991), Норвегія (1993))
підкреслена необхідність фундаментальних нейропатологічних
досліджень механізмів розвитку цього захворювання і розробки на
цій основі нових підходів до його лікування.

Нові можливості в вивченні механізмів розвитку епілептично-
го синдрому відкривають підходи, які засновані на загальній те-
орії генераторних, детермінантних і системних механізмів нейро-
патологічних синдромів, яка була розроблена Г. М. Крижановським
(1980-1994). Результатом даного підходу стала розробка принципо-
во нових моделей епілептичного синдрому (Шандра и др., 1983,
1990), і обґрунтування основних положень концепції антиепілеп-
тичної системи мозку (Крижановский и др., 1992; Годлевский,
1992). Одними із структур, які складають "антиепілептичну" систе-
му" і адагні пригнічувати або запобігати розвитку епілептичної
активності (ЕПА) є утворення мозочка (Долина, Аршавский, 1975;
Шандра, Годлевский, 1983; Данашиа, Шелка, 1988; Tsuru et al.,
1992), хвостатих ядер (Макулькин, Новицкий, 1990; Ono et al.,
1986, 1987; La Grutta et al., 1986, a, 1987), каудальне ретику-
лярне ядро-мосту (Окуджава, 1979).

Остатнім часом значне число досліджень присвячено вивченню
ролі чорної речовини в обмеженні та пригніченні епілептичної ак-
тивності (Turski et al., 1986; Garant, Gale, 1986, 1987;
Derauils et al., 1989, 1990). Показана інтегративна функція цієї
структури в забезпеченні діяльності "антиепілептичної системи"

моазку (Шандра и др., 1993). Встановлено, що антиепілептичні ефекти чорної речовини здійснюються за участю дистантних структур а саме – верхніх горбиків чотиригорб'я (ВГЧ) (Garant, Gale, 1987). В дослідженнях Dean, Gale (1989) показано, що активація ВГЧ шляхом введення і останні бікукуліну пригнічує гострі генералізовані судороги, які були викликані системним застосуванням бікукуліну, та електрошоком. N'Goleto, Rondouin (1990) показали, що білатеральне пошкодження ВГЧ полегшує розвиток кіндлінгу, який викликали електричним подразненням мигдалини. Разом з цим, введення мусцимолу в ВГЧ не змінювало важкості пентилентетразол-індукованих судорог (Okado et al., 1989). Суперечливі дані щодо ролі ВГЧ в механізмах розвитку та пригнічення епілептичної активності свідчать про необхідність дослідження особливостей реалізації їх впливів в різних умовах епілептизації мозку.

Мета та завдання досліджень. Метою даної роботи було в'ясувати роль верхніх горбиків чотиригорб'я в розвитку та припиненні різних форм епілептичної активності. Дана мета досягалася в ході вирішення наступних завдань:

1. Вивчити ефекти електричного подразнення ВГЧ на моделі поодиноких вогнищ епілептичної активності в корі головного мозку, які індукуються стрихніном.
2. Дослідити залежність ефектів електричного подразнення ВГЧ від інтенсивності подразнення на моделі поодиноких вогнищ епілептичної активності різної потужності.
3. Вивчити вплив електричного подразнення ВГЧ на генералізовану епілептичну активність, яка викликається системним застосуванням пікротоксину.
4. Дослідити ефекти електричного подразнення ВГЧ на генералізовану епілептичну активність при пікротоксиновому кіндлінгу.
5. Вивчити ефекти хімічної стимуляції ВГЧ на генералізовану епілептичну активність, яка індукується системним застосуванням пікротоксину або внутрішньошлуночковим введенням каїнової кислоти.
6. Дослідити вплив пошкодження ВГЧ на судорожні порогові по відношенню до пікротоксину, коразолу, бікукуліну, стрихніну, на генералізовану епілептичну активність, яка індукується системним застосуванням даних конвульсантів, і на розвиток пікротоксиново-

го кіндлінгу.

7. Вивчити вплив введення в ВГЧ нем'ютату та мусцимолу на розвиток генералізованої епілептичної активності яка індукується системним введенням пікротоксину.

Наукова новизна досліджень. Вперше показано, що під впливом електричних подразнень ВГЧ спостерігається пригнічення епілептичної активності в поодиноких вогнищах Епа різної потужності, які індукували стрихніном в лобних відділах кори головного мозку. Показано, що височастотне (100 Гц) електричне подразнення ВГЧ призводить до пригнічення як слабких, так і потужних поодиноких вогнищ епілептичної активності. Встановлено, що височастотне електричне подразнення ВГЧ запобігає розвитку генералізованих клоніко-тонічних судорожних приступів, які викликали системним застосуванням пікротоксину як у інтактних щурів, так і у тварин, у яких був викликаний пікротоксиновий кіндлінг. Вперше показано, що хімічна стимуляція ВГЧ за допомогою пеніциліну, пікро оксину, бікукуліну призводить до пригнічення генералізованої епілептичної активності у тварин з пікротоксиновим кіндлінгом. Встановлено, що хімічна активація ВГЧ пеніциліном знижує виразність судорожних реакцій, які викликали внутрішньошлуночковим введенням каїнової кислоти. Вперше показано, що пошкодження ВГЧ призводить до зниження судорожних порогів по відношенню до пікротоксину, коразолу, бікукуліну і стрихніну, і прискорює формування пікротоксинового кіндлінгу. Встановлено, що введення в ВГЧ нембуталу або мусцимолу полегшує розвиток судорожних прояв, які індукували системним застосуванням пікротоксину.

По темі дисертації одержано авторське свідоцтво N 1778771 на винахід "Спосіб моделювання експлозивної поведінки".

Теоретичне і практичне значення. Дані, одержані в результаті проведених досліджень, становлять інтерес для розуміння закономірностей виникнення, а також механізмів обмеження та пригнічення епілептичної активності. Показані закономірності припинення різних форм Е-А (вогнищевої, гострої генералізованої, а також в умовах фармакологічного кіндлінгу) шляхом реалізації генераторних механізмів у верхніх горбиках чотиригорб'я. Показаний універсальний характер протиепілептичних ефектів активації ВГЧ в умовах епілептичної активності, яку викликали як шляхом порушен-

ни гальмівних механізмів, так і за допомогою агоністів збуджуючих амінокислот. Показана участь даної структури в регуляції збудливості мозку. Виявлені умови активації верхніх горбиків чотиригорб'я, які забезпечують найбільшу виразність антиепілептичних ефектів. Одержані дані свідчать про те, що ВГЧ, а саме, глибокі нейрональні шари, є важливою ланкою "антиепілептичної системи" мозку. Проведені дослідження мають перспективне значення для розробки нових підходів і методів ефективного лікування епілептичного синдрому, які засновані на підвищенні функціональної активності глибоких нейрональних шарів ВГЧ. В результаті одержаних даних можливе направлене створення протиепілептичних препаратів, які будуть змінювати активність структур "антиепілептичної системи" мозку, в тому числі - верхніх горбиків чотиригорб'я.

Положення, які вносяться на захист.

1. Високочастотне електричне подразнення ВГЧ призводить до пригнічення епілептичних розрядів в поодиноких вогнищах епілептичної активності, які утворюються в контрлатеральній по відношенню до стимульованого ВГЧ півкулі мозку.

2. Високочастотне електричне подразнення ВГЧ попереджує розвиток генералізованих клоніко-тонічних судорожних приступів у інтактних тварин, і тварин з фармакологічним кіндлінгом.

3. Хімічна активація ВГЧ за допомогою пеніциліну, бікукуліну, а також пікротоксину викликає гіперактивність структури, що призводить до пригнічення генералізованої епілептичної активності, яка індукується системним застосуванням пікротоксину, а також внутрішньоплужочним введенням кайнової кислоти.

4. Білатеральне пошкодження ВГЧ призводить до зниження судорожного порогу до різних конвульсантів, посилення виразності судорожних реакцій, які індукуються системним застосуванням різних конвульсантів, прискорення формування фармакологічного кіндлінгу.

Апробація роботи. Матеріали дисертації доповідані на XIII з'їзді фізіологів України (Харків, 1990), конференціях молодих вчених Одеського медичного інституту імені М.І.Пирогова (Одеса, 1991, 1993, 1994), XIX Міжнародному Конгресі по епілепсії (Бразилія, 1991).

Обсяг та структура дисертації. Роботу викладено на 223 сторінках машинописного тексту; вона складається із вступу, огляду літератури, опису методик досліджень, 4 розділів власних досліджень, заключення, висновків, покажчика літератури. Фактичні дані ілюстровані 29 малюнками, 10 таблицями. Бібліографічний покажчик включає 276 джерел, в тому числі 222 іноземних.

ЗМІСТ РОБОТИ

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження виконані в умовах гострого та хронічного експериментів на 775 щурах лінії Вістар обох статей масою 180-300 г. Попередню операцію, яка полягала в трепанації черепа і вживленні електродів для електричного подразнення або реєстрації ЕЕГ, а також канюль для хімічної стимуляції, проводили під ефірним наркозом. Гострі експерименти по дослідженню впливу електричного подразнення, хімічної стимуляції і пошкодження ВГЧ проведені на анестезованих (35-40 мг/кг нембуталу, внутрішньоочеревинно) тваринах.

Стереотаксичне вживлення електродів і канюль структури головного мозку проводилося відповідно з координатами стереотаксичного атласу мозку щурів Paxinos, Watson (1982) за допомогою апарату Ковача типу MB 4101 і СЖ-3, по описаній в літературі методиці (Волошин, 1987; Кодрачев и др., 1987; Буреш и др., 1991). Запис біопотенціалів здійснювали на 16-канальному чорнильно-пишучому електроенцефалографі EEG-16 "MEDICOR" (Угорщина).

Поодинокі епілептичні вогнища створювали в лобних відділах кори головного мозку шляхом аплікації 0,1% та 1,0% розчинів азотнокислого стрихніну.

Генералізовані судорожні приступи відтворювали шляхом системного одноразового введення пікротоксину в дозі 2,0 мг/кг - інтактним тваринам, та 1,0 мг/кг - кіндлінговим; також за допомогою одноразового внутрішньоплужочкового введення кайнової кислоти в дозі 0,75 мг. Пікротоксин ("Sigma", США) розчиняли в 0,9% розчині NaCl. Кайнову кислоту розчиняли в 0,2 М фосфатному буферному розчині (рН=7,4). Введення препаратів здійснювали за допомогою мікроін'єктору "SGE" (Австралія) в об'ємі 1,0 мкл на протязі 2 хв.

Фармакологічний кіндлінг здійснювали шляхом щоденних, одноразових, внутрішньоочеревинних ін'єкцій пікротоксину в початковій субконвульсивній дозі - 1,0 мг/кг (Шандра и др., 1983; Крижановский и др., 1985).

Електричне подразнення ВГЧ проводили за допомогою генератора прямокутних імпульсів ЕСЛ-2. Параметри електричного подразнення: частота - 10 і 100 Гц, сила струму - 6-36 мкА, тривалість стимулу 0,25 мс, тривалість безперервного подразнення 5-10 с, інтервал між сеансами електричного подразнення - не менш 2 хв.

Електрокоагуляцію ВГЧ проводили за допомогою електроду, який з'єднували з анодом постійного струму; використовували силу струму 5 мА, експозиція на протязі 60 с.

Хімічну активацію ВГЧ проводили шляхом білатеральної мікроін'єкції у останні 1,0 мм розчинів пеніциліну (5-200 МО), бікукуліну (25-50 нг), пікротоксину (20-25 нг). Тваринам контрольної групи у ВГЧ вводили 1,0 мл 0,9% розчину NaCl (Бурел и др., 1991).

Двосторонні пошкодження ВГЧ здійснювали попередньою (за 30 дів) білатеральною мікроін'єкцією розчину кальцієвої кислоти в дозі 0,75 мкг (Coul et al., 1981).

Вивчали вплив пригнічення функціональної активності ВГЧ шляхом введення в останні нембуталу в дозі 0,06 мкг або агоніста ГАМК - мусцімолу в дозі 100 нг, на генералізовану пікротоксин-індуцьовану Епа. Нембутал та мусцімол розчиняли ex tempore і застосовували в об'ємі 1,0 мл 0,9% розчину NaCl.

Судорожний поріг визначали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення розчинів конвульсантів (пікротоксину, корасолу, бікукуліну, стрихніну). Оцінку судорожної дози для 50% тварин (СД50) і довірчі інтервали для кожної групи розраховували по методиці пробіт-аналізу (Веленький, 1963). Генералізовані судорожні реакції у щурів з метою вивчення впливу пошкодження ВГЧ на судорожні порогові викликали системним застосуванням пікротоксину в дозі 0,7-2,5 мг/кг корасолу - 10-45 мг/кг, бікукуліну - 1,5-4,0 мг/кг, стрихніну - 0,7-1,5 г/кг.

По закінченні дослідів гістологічно верифікували локалізацію електродів і зон введення препаратів.

Всі одержані дані оброблялися за допомогою загальноприйнятих в медико-біологічних дослідях непараметричних і варіаційних методів статистичного аналізу (Сенетліев, 1968; Гублер, Генкин,

1973; Венчиков, Венчикова, 1974). Статистичну обробку проводили на персональному комп'ютері IBM PC/AT "Olivetti" (Італія).

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

1. Вплив електричного подразнення ВГЧ на епілептичну активність в корі головного мозку.

1.1. Вплив електричного подразнення ВГЧ на вогнища епілептичної активності слабкої потужності.

Завданням першої серії експериментів було дослідження впливу електричного подразнення ВГЧ на слабке вогнище епілептичної активності. Через 7-10 хв після нанесення на кору головного мозку розчину стрихніну (0,1%) в зоні аплікації виникали спайкові розряди амплітудою 150-300 мкВ, які в наступні 1-3 хв досягали величини від 200 до 500 мкВ; частота генерування розрядів при цьому складала 25-40 в хв. Подібна стійка активність реєструвалася на протязі 6-12 хв, після чого відбувалося зниження амплітуди і частоти спайкових розрядів на протязі 3-7 хв і спостерігалось їх зникнення. Тривалість існування вогнища складала 10-22 хв.

Електричне подразнення (100 Гц) ВГЧ, контралатерального до вогнища, яке здійснювалось в умовах енергування стійких по амплітуді і частоті спайкових розрядів призводило до їх пригнічення в момент подразнення в 5 спостереженнях з 7, після чого знову виникали спайкові потенціали амплітудою 300-400 мкВ, частотою 15-20 в хв. Наступні подразнення ВГЧ супроводжувалися повним пригніченням спайкових розрядів, які не відновлювались самостійно на протязі 8-10 хв. Тривалість існування вогнища в умовах електричного подразнення ВГЧ складала від 5 до 12 хв, що було менше, ніж в контрольних спостереженнях ($P < 0,05$). Електрокоагуляція зони подразнення призводила до відновлення епілептичних розрядів у вогнищі. Електричне подразнення після коагуляції піделектродної тканини не викликало змін частоти та амплітуди спайків у вогнищі.

Під час подразнення (100 Гц) ВГЧ у вогнищі епілептичної активності, яке було розташовано іпсилатерально, реєструвались спайкові потенціали амплітудою 200-230 мкВ, частотою 1-2 в с. Під час наступних (2-4) подразнень амплітуди спайкових розрядів у вогнищі складала 200-270 мкВ, частота 2-4 в с. Тривалість

існування вогнища за таких умов складала 9-13 хв, що не відрізнялося від контрольних спостережень без електричних подразнень ВГЧ ($P > 0,05$). Низькочастотне (10 Гц) подразнення ВГЧ контрлатерального та іпсилатерального до слабого вогнища не змінювало тривалості існування вогнищ ($P > 0,05$).

Таким чином, проведені дослідження показали, що високочастотне електричне подразнення ВГЧ, контрлатерального до слабого вогнища ЕпА, викликає пригнічення частоти та амплітуди епілептичних розрядів у вогнищі і не змінює активності слабого вогнища ЕпА, яке було створене в іпсилатеральній по відношенню до зони подразнення півкулі.

1.2. Вплив електричного подразнення ВГЧ на потужні вогнища епілептичної активності.

Завданням даної серії експериментів було вивчення ефектів електричного подразнення ВГЧ на поодинокі вогнища епілептичної активності, яке створювалося аплікацією 1,0% розчину стрихніну. Контрольні спостереження показали, що через 4-7 хв після аплікації стрихніну на кору головного мозку з'являлися спайкові потенціали амплітудою 380-450 мкВ, які в наступні 3-5 хв досягали величини 0,7-1,0 мВ; частота генерування розрядів при цьому складала 3-8 в с. Тривалість існування вогнища складала 19-33 хв.

На протязі високочастотного електричного подразнення ВГЧ, контрлатерального до вогнища, реєструвалися спайкові розряди амплітудою 200-400 мкВ, частотою 0,7-2,0 в с. Після 2-3 сеансів подразнення амплітуда розрядів у вогнищі складала 0,7-0,9 мВ, частота генерування 0,8-3 в с. Електричне подразнення (100 Гц) ВГЧ за цих умов супроводжувалося повним пригніченням епілептичних розрядів на протязі подразнення. Тривалість існування вогнища в умовах подразнення ВГЧ складала 13-25 хв, що було вірогідно менше тривалості існування вогнища без застосування електричного подразнення ВГЧ ($P < 0,05$).

При подразненні (100 Гц) ВГЧ, іпсилатерального до вогнища епілептичної активності, реєструвалися розряди амплітудою 200-600 мкВ, частотою 1-2 в с. Після закінчення подразнення ВГЧ у вогнищі спостерігалися спайкові потенціали величиною 0,6-0,9 мВ, частотою 2-10 в с. Тривалість існування епілептичної активності складала 20-35 хв, що не відрізнялося від контрольних

спостережень ($P > 0,05$).

При низькочастотному електричному подразненні ВГЧ і після його закінчення у вогнищі ЕпА, яке було розташовано контрлатерально та іпсилатерально до ВГЧ, спостерігалися пікові потенціали амплітудою 0,7-1,0 мВ, частотою 3-8 в с. Тривалість існування вогнища складала 19-26 хв, що не відрізнялося від контрольних спостережень ($P > 0,05$).

Таким чином, одержані дані показали, що високочастотне електричне подразнення ВГЧ, контрлатерального до вогнища потужної епілептичної активності, викликає пригнічення судорожних розрядів, а іпсилатерального до вогнища - не змінює тривалості існування ЕпА. Низькочастотне подразнення ВГЧ не впливає на амплітуду та частоту епілептичних розрядів за умов потужної епілептичної активності.

Одержані дані, а саме - тривале пригнічення активності у вогнищі під впливом високочастотного електричного подразнення ВГЧ, відновлення генерування епілептичних розрядів у вогнищі після електрокоагуляції ВГЧ, а також відсутність впливів електричного подразнення коагульованої ділянки верхніх горбиків чотирьох'я на ЕпА, - свідчать про формування в останніх генератора патологічно посиленого збудження (Фрыжанковский, 1980-1994).

1.3. Дослідження залежності ефектів електричного подразнення ВГЧ від інтенсивності подразнення.

Завданням даної серії експериментів було дослідження залежності ефектів електричного подразнення ВГЧ від величини електричних стимулів. Описаним вище способом - за допомогою 0,1% розчину стрихніну, створювали слабе вогнище ЕпА контрлатерально по відношенню до ВГЧ, яке подразнювалося. Електричне подразнення (100 Гц, 0,25 мс, 6-9 мкА) ВГЧ на фоні стійкої епілептичної активності викликало пригнічення генерування розрядів вогнища на період подразнення, після чого відмічалось виникнення епілептичних потенціалів амплітудою 200-400 мкВ, частотою 20-40 в хв. Подразнення більш високої інтенсивності (12-15 мкА) призводило до пригнічення генерування епілептичних потенціалів у вогнищі в момент подразнення і на протязі 10-25 с після його закінчення. Електричне подразнення ВГЧ струмом більшої сили (18-36 мкА), викликало пригнічення генерування епілептичних потенціалів у вогнищі в момент подразнення і на протязі 30-50 с після його

закінчення.

Таким чином, високочастотне електричне подразнення ВГЧ при збільшенні інтенсивності подразнення призводить до збільшення тривалості періодів пригнічення епілептичних розрядів слабких вогнищ.

Нанесенням на кору головного мозку 1,0% розчину стрихніну створювали вогнище потужної епілептичної активності. Подразнення (100 Гц, 0,25 мс, 6-9 мкА) ВГЧ, контрлатерального до вогнища, викликало зниження частоти генерування розрядів у вогнищі до 1-2 в с на період подразнення. Електричне подразнення ВГЧ інтенсивністю 12-15 мкА приводило до повного пригнічення генерування спайкових потенціалів у момент подразнення і на протязі 15-25 с після його закінчення. Подразнення ВГЧ струмом більшої сили (18-36 мкА) викликало збільшення частоти генерування епілептичних потенціалів у вогнищі до 7-9 в с в момент подразнення.

Таким чином, високочастотне електричне подразнення ВГЧ відносно низької інтенсивності призводить до пригнічення епілептичної активності потужного вогнища і викликає активацію генерування епілептичних розрядів при збільшенні інтенсивності подразнення.

Отримані дані можуть бути пояснені за допомогою принципу подвійності функціональних посилоч у головному мозку (Крыжановский, 1980-1986): чим більш порушені гальмівні механізми у вогнищі, тим при менших значеннях інтенсивності подразнення відмічається активація епілептичних розрядів. Навпаки, незначне зниження гальмівних механізмів, та невелике підвищення збудження нейронів у вогнищі забезпечують більш повний та тривалий гальмівний ефект електричного подразнення верхніх горбиків чотиригор'я при збільшенні інтенсивності подразнення.

1.4. Вплив електричного подразнення ВГЧ на гостру генералізовану епілептичну активність.

Завданням наступної серії експериментів було дослідження особливостей ефектів подразнення ВГЧ на моделі генералізованої епілептичної активності, яка була індукована системним застосуванням пікротоксину в дозі 2,0 мг/кг. Через 15-25 хв після введення пікротоксину у лобній корі, хвостатому ядрі, чорній речовині, мовочку, вентральному гіпокампі спостерігалися спайкові

розряди величиною 250-450 мкВ, частотою 0,5-0,8 в с; при цьому у тварин відмічалися здригання голови. Ще через 20-30 хв на ЕЕГ тварин рееструвалися спайкові потенціали амплітудою 200-450 мкВ, частотою 6-9 в с; у цей час у щурів спостерігалися генералізовані: клоніко-тонічні судорожні приступи. Вивчення впливу електричного подразнення ВГЧ на спайкові розряди показало, що високочастотне (100 Гц) подразнення, проведене через 20 хв після введення пікротоксину, призводить до зменшення частоти та амплітуди спайків в момент подразнення до 0,1 в с, та 150-350 мкВ, відповідно; судорожні здригання були відсутні. Низькочастотне (10 Гц) подразнення ВГЧ, проведене через 20 хв після застосування пікротоксину, викликало збільшення частоти генерування спайкових потенціалів в момент подразнення до 4-7 в с, амплітуда розрядів при цьому складала 250-450 мкВ; у цей час у тварин спостерігалися клонічні скорочення тулубу та передніх кінцівок. Електричне подразнення (100 Гц) ВГЧ, проведене через 35 хв після використання пікротоксину, приводило до зменшення частоти генерування спайкових потенціалів до 2-5 в с, амплітуди - до 200-350 мкВ; при цьому у тварин відмічалися клонічні скорочення окремих груп м'язів. Під час подразнення (10 Гц) ВГЧ на фоні епілептичних потенціалів частотою 6-9 в с не відмічалось змін ЕЕГ- та поведінкової ЕПА.

Таким чином, проведені дослідження показали, що високочастотне електричне подразнення ВГЧ призводить до зниження амплітуди та частоти генерування спайкових потенціалів в структурах головного мозку, запобігає розвитку генералізованих судорожних приступів, які були індуковані системним застосуванням пікротоксину. Низькочастотне подразнення ВГЧ збільшує амплітуду та частоту генерування спайків у структурах мозку.

1.5. Вплив електричного подразнення ВГЧ на епілептичну активність у тварин з фармакологічним кіндлінгом.

Завданням даної серії експериментів було дослідження ефектів подразнення ВГЧ на моделі пікротоксिनного кіндлінгу.

Через 24 години після 21-го системного введення пікротоксину в структурах мозку спостерігалися спайк-хвиляві комплекси величиною розрядів 300-550 мкВ, частотою 5-8 в с, тривалістю окремих комплексів 2-5 с, а також окремі спайкові розряди амплітудою 200-500 мкВ, частотою 0,3-0,4 в с. Електричне подразнення

(100 Гц) ВГЧ приводило до зниження амплітуди зазначених розрядів до 150-200 мкВ в момент подразнення і на протязі 10-12 с після його закінчення. Наступні високочастотні подразнення ВГЧ приводили до збільшення тривалості пригнічення Епа до 15-20 с. Електричне подразнення (10 Гц) ВГЧ викликало генерування спайків величиною 200-600 мкВ, частотою 0,5-0,7 в с.

В наступній частині експериментів досліджували вплив електричного подразнення ВГЧ на генералізовану епілептичну активність, яка була індукована у кіндлінгових тварин введенням тестуючої дози пікротоксину (1,0 мг/кг). Через 13-18 хв після застосування пікротоксину реєструвалися спайкові розряди величиною 300-500 мкВ, частотою 0,7-1 в с; при цьому у тварин спостерігалися клонічні судороги окремих м'язів. Ще через 4-7 хв на ЕЕГ зурів відмічалися спайкові потенціали та гострі хвилі величиною до 600 мкВ, частотою 2-3 в с, що супроводжувалося клонічними судорогами тулубу та передніх кінцівок. На протязі послідовних 3-5 хв реєструвалися спайкові розряди амплітудою 350-650 мкВ, частотою 5-7 в с; при цьому у тварин спостерігалися генералізовані клоніко-тонічні судорожні приступи, що збігається із даними інших авторів (Шандра и др., 1963; Крыжновский и др., 1985).

Електричне подразнення (100 Гц) ВГЧ, проведене через 15 хв після застосування пікротоксину, приводило до зниження амплітуди розрядів до 100 мкВ, частоти до 0,2-0,3 в с в момент подразнення, відсутності судорожних проявів. Низькочастотне подразнення (10 Гц) ВГЧ не викликало змін епілептичної активності, яка була індукована введенням пікротоксину у кіндлінгових тварин. Подразнення (100 Гц) ВГЧ, проведене через 20 хв після використання пікротоксину викликало зменшення амплітуди епілептичних потенціалів до 150-200 мкВ, частоти до 0,2-0,5 в с; при цьому у тварин відмічалися поодинокі здригання голови. Подразнення (10 Гц) ВГЧ приводило до збільшення частоти генерування спайків у час подразнення до 4 в с, клонічних скорочень тулубу та кінцівок. За умов електричного подразнення високої частоти, проведеного ще через 4 хв, реєструвалося зниження амплітуди і частоти спайків до 200-300 мкВ і 2-3 в с, відповідно; у тварин відмічалися клонічні скорочення тулубу та передніх кінцівок.

Таким чином, проведені дослідження показали, що високочастотне

електричне подразнення ВГЧ приводить до зниження рівню епілептичної активності у тварин після закінчення формування пікротоксичного кіндлінгу, а також до зменшення амплітуди і частоти спайкових потенціалів у тварин з пікротоксичним кіндлінгом після тестуючого введення ім пікротоксину і згортає розвиток генералізованих судорожних приступів. Низькочастотне електричне подразнення ВГЧ збільшує амплітуду та частоту генерування епілептичних потенціалів.

2. Вплив хімічної активації ВГЧ на гостру генералізовану епілептичну активність.

Викликало інтерес провести дослідження впливу активації ВГЧ шляхом введення в останні різні конвульсантів на поєднанні і ЕЕГ-зміни, які викликали системним застосуванням пікротоксину, або внутрішньочлунковим введенням каїнової кислоти.

2.1. Вплив хімічної активації ВГЧ на епілептичну активність, яка була індукована застосуванням пікротоксину.

В даній серії експериментів досліджували вплив хімічної активації ВГЧ на поведінкові та ЕЕГ-зміни, які індукували системним застосуванням пікротоксину. В контрольних спостереженнях системне введення пікротоксину, проведене через 15-25 хв після мікроін'єкції у ВГЧ розчину NaCl, викликало появу здригань голови через 16-23 хв з моменту внутрішньоочеревинної ін'єкції. На протязі наступних 5-10 хв відмічалася поява клонусів м'язів тулубу, передніх кінцівок, а також у 82,1% тварин виникали генералізовані клоніко-тонічні судорожні приступи.

В умовах білатеральної мікроін'єкції у ВГЧ пеніциліну (15-20 МО) системне застосування пікротоксину, проведене через 15-25 хв після внутрішньочлункової ін'єкції, приводило до появи клонічних скорочень м'язів голови у 42,9% тварин через 30-34 хв з моменту введення. На протязі наступних 3-15 хв у 28,6% тварин відмічалася клонічні скорочення м'язів тулубу і кінцівок. Латентний період перших судорог вірогідно перевищував (на 55,2%) ($P < 0,05$), а середня важкість судорог була вірогідно меншою (на 75,7%) ($P < 0,05$), порівняно з контрольними спостереженнями.

В наступній серії експериментів були вивчені ЕЕГ-змінені

ня, які були індуковані системним застосуванням пікротоксичу, проведеним в умовах введення в ВГЧ 15 МО пеніциліну. Через 10-20 хв після мікроін'єкції у ВГЧ пеніциліну в зоні введення спостерігалася виникнення спайкових розрядів амплітудою від 0,8 до 1,5 мВ, частотою 3-5 в с. Тестуюче введення пікротоксину, проведене через 10-25 хв з моменту введення в ВГЧ пеніциліну, супроводжувалося посиленням генерування спайкових розрядів в зоні введення з частотою 8-13 в с, величина їх при цьому складала від 200 до 300 мкВ. У цей час в інших структурах мозку відмічалася веретенна дібна активність амплітудою 100-300 мкВ, частотою 4-6 в с, тривалістю 1-2 с, а також окремі пікові потенціали амплітудою 200-300 мкВ. Подібна активність реєструвалася на протязі 2-4 хв, після чого на протязі 13-18 хв проходило зниження частоти (до 0,3-0,5 в с) спайкових розрядів в зоні введення. Через 18-30 хв після системного застосування пікротоксину у всіх зонах мозку спостерігалися окремі пікові потенціали величиною 100-300 мкВ.

Таким чином, мікроін'єкція пеніциліну в ВГЧ призводить до пригнічення генералізованих пікротоксин-викликаних судом.

Завданням цієї серії експериментів було дослідження впливу мікроін'єкції у ВГЧ розчину бікукуліну на судорожні реакції та ЕЕГ-аміни, які індукували внутрішньоочеревинним введенням пікротоксину. Системне використання пікротоксину, проведене через 10-15 хв після внутрішньоклікулярного введення бікукуліну (25 мг), приводило до появи здригань голови у 21,4% тварин через 33-38 хв з моменту введення. Через 7-12 хв спостерігалася поява клонічних скорочень тулубу і кінцівок у 7,1% тварин. Латентний період перших судом вірогідно перевищував такий у тварин контрольної групи (на 71,2%) ($P < 0,05$), а показники вираженості судорожних реакцій були вірогідно меншими (на 89,5%), порівняно з контрольними спостереженнями ($P < 0,05$).

В окремих серіях експериментів були вивчені ЕЕГ-аміни, які були індуковані системним застосуванням пікротоксину, проведеним в умовах мікроін'єкції в ВГЧ бікукуліну. Через 5-7 хв після мікроін'єкції в ВГЧ бікукуліну в зоні введення спостерігалася виникнення спайкових потенціалів амплітудою 280-400 мкВ, частотою 3-7 в с. Через 8-15 хв після тестуючого застосування пікротоксину, проведеного через 10-15 хв з моменту введення в ВГЧ бікукуліну, амплітуда спайкових потенціалів в ВГЧ складала

120-310 мкВ, частота генерування 8-13 в с. У цей час в інших структурах мозку реєструвалася десинхронізована активність амплітудою розрядів 100-170 мкВ. Подібна синхронізована активність у ВГЧ спостерігалася 9-14 хв, після чого пайкові розряди поступово - на протязі 4-7 хв зникали.

Таким чином, активація ВГЧ шляхом білатеральної мікроін'єкції бікукуліну призводить до збільшення латентного періоду перших судом, значному зниженню важкості судорожних проявів, повному запобіганню розвитку генералізованих судорожних приступів.

2.2. Вплив хімічної активації ВГЧ на епілептичну активність, яка була індукована введенням каїнової кислоти.

Завданням даної серії експериментів було дослідження впливу внутрішньоклікулярної мікроін'єкції пеніциліну (10 МО), на ЕЕГ, яка була індукована і внутрішньоклікулярним введенням каїнової кислоти. Білатеральна мікроін'єкція каїнової кислоти, проведена через 15 хв після введення в ВГЧ тварин контрольної групи розчину NaCl, приводила до появи здригань голови у всіх тварин через 4-5 хв з моменту введення препарату. На протязі наступних 1-2 хв у всіх тварин спостерігалася генералізована клоніко-тонічна судорожна активність, які повторювалися 2-3 рази і закінчилися загибеллю 83,3% тварин.

Через 15-18 хв після внутрішньоклікулярної мікроін'єкції каїнової кислоти, проведеної через 15 хв після введення в ВГЧ пеніциліну, реєструвалися здригання голови у 66,7% тварин. На протязі наступних 2-3 хв у 16,7% тварин відмічалися клонічні скорочення м'язів тулубу та кінцівок і у 33,3% тварин розвивалися генералізовані судорожні приступи. У 33,3% тварин судорожні прояви були відсутні. Латентний період перших судорожних реакцій вірогідно (на 118%) перевищував такий у тварин контрольної групи ($P < 0,01$), а важкість судом була вірогідно меншою (на 56%), порівняно з контролем ($P < 0,05$).

Таким чином, активація ВГЧ пеніциліном призводить до збільшення латентного періоду перших судом та пониження важкості судорожних реакцій, які викликали внутрішньоклікулярним введенням каїнової кислоти.

3. Вплив хімічної активації ВГЧ на генералізовану епілептичну активність у тварин з фармакологічним кіндлінгом.

Завданням даних серій експериментів було дослідження впливу хімічної активації верхніх горбиків чотиригорб'я тварин з пікротоксिनним кіндлінгом на епілептичну активність, яку індукували тестуючим застосуванням пікротоксину або внутрішньощуночковим введенням каїнової кислоти.

3.1. Вплив хімічної активації ВГЧ на епілептичну активність, яка була індукована застосуванням пікротоксину.

Завданням даної серії експериментів було дослідження впливу активації ВГЧ у тварин, яких піддали пікротоксинавому кіндлінгу, на генералізовані судороги, які викликали системним використанням пікротоксину, а також на БЕГ-аміни.

У контрольних дослідженнях системне використання пікротоксину, проведене через 15-20 хв після мікроін'єкції у ВГЧ розчину NaCl, приводило до появи здригань голови у всіх тварин через 17-21 хв з моменту введення. На протязі наступних 4-8 хв у 83,3% тварин спостерігалися клонічні скорочення тулубу і кінцівок. У середньому, через 25-29 хв у 73,3% тварин розвивалися генералізовані клоніко-тонічні судорожні приступи, у 46,7% шурів спостерігалися повторні приступи.

Через 15-25 хв після внутрішньокікулярної мікроін'єкції пікротоксину (20 мг), системне введення пікротоксину приводило до появи здригань голови у 53,9% тварин через 25-30 хв. На протязі наступних 5-18 хв у 23,1% шурів спостерігалися клонічні скорочення тулубу. Латентний період перших судорог вірогідно перевершував (на 49,2%) ($P < 0,05$), а важкість судорожних реакцій була вірогідно меншою (на 72,2%) ($P < 0,05$), порівняно з контрольними спостереженнями.

В окремі серії експериментів досліджували вплив мікроін'єкції у ВГЧ кіндлінгових тварин пікротоксину на БЕГ-аміни, які були індуковані системним введенням пікротоксину. Через 8-12 хв після введення в ВГЧ 20 мг пікротоксину в зоні введення реєструвалися спайкові потенціали величиною 350-460 мкВ, частотою 1-2 в с. Через 5-7 хв після тестуючого введення пікротоксину, проведеного через 10-15 хв після мікроін'єкції в ВГЧ пікротоксину, в останніх реєструвалися спайкові розряди величиною 260-460 мкВ, частотою до 10-12 в с. У цей час в інших структурах

спостерігалися спайкові потенціали амплітудою 180-370 мкВ частотою 0,3-0,5 в с. Подібна активність реєструвалася 2-4 хв, після чого на протязі 10-13 хв відбувалося пониження частоти (до 0,4-0,6 в с) і амплітуди (до 180-380 мкВ, спайків ВГЧ. В інших структурах мозку відмічались пікові потенціали величиною 200-400 мкВ, частотою 0,4-0,6 в с. Через 32-37 хв після системного використання пікротоксину у всіх зонах мозку відмічались окремі пікові потенціали амплітудою 140-230 мкВ, частотою 0,2-0,3 в с.

Внутрішньокікулярна мікроін'єкція у ВГЧ кіндлінгових шурів розчинів пеніциліну та бікукуліну приводила до появи подібних ефектів, які виявилися у збільшенні латентного періоду перших судорог (на 43,7% і 56%, відповідно) ($P < 0,05$), та зменшенні важкості судорожних проявів (на 75% і 69,4%, відповідно) ($P < 0,05$), які були індуковані системним застосуванням пікротоксину. На БЕГ тварин реєструвалися подібні зміни біоелектричної активності, що супроводжувалося пригніченням ЕПА.

Таким чином, у тварин з фармакологічним кіндлінгом активація верхніх горбиків чотиригорб'я за допомогою пікротоксину, пеніциліну, бікукуліну приводить до збільшення латентного періоду перших судорожних проявів, зменшення важкості судорог, пригнічення епілептичної активності.

3.2. Вплив хімічної активації ВГЧ на епілептичну активність, яка була індукована введенням каїнової кислоти.

Завданням даної серії експериментів було дослідження впливу активації ВГЧ пеніциліном на генералізовані судороги, які викликали внутрішньощуночковим введенням каїнової кислоти. Білатеральна мікроін'єкція каїнової кислоти, проведена через 15 хв після введення у ВГЧ кіндлінгових шурів контрольної групи розчину NaCl, приводила до появи здригань голови у всіх тварин через 1-2 хв. На протязі наступних 1-2 хв у всіх тварин спостерігалися клонічні скорочення м'язів тулубу і кінцівок, які закінчилися розвитком генералізованих судорожних приступів. На протязі 3-5 хв у всіх тварин спостерігалися повторні (4-7 разів) загальні судорожні приступи, які закінчилися загибеллю всіх тварин.

Через 8-11 хв після білатеральної внутрішньощуночкової мікроін'єкції каїнової кислоти, проведеної через 15 хв після

введення в ВГЧ 10 МО пеніциліну, у всіх тварин реєструвалися здригання голови. Латентний період перших судорожних реакцій вірогідно (на 632%) ($P < 0,001$) перевершував такий у тварин контрольної групи. На протязі на тупних 2-4 хв у всіх тварин відмічалися клонічні скорочення м'язів тулубу та кінцівок, ще через 2-3 хв розвивалися повторні (1-3) генералізовані клоніко-тонічні судорожні приступи, які закінчилися загибеллю 33,3% тварин.

Таким чином, активація ВГЧ пеніциліном призводить до подовження латентного періоду перших судорог, які були індуковані внутрішньозлуночковим введенням кайнової кислоти у кіндлінгових щурів.

Одержані результати свідчать, що введення в глибокі нейрональні шари верхніх горбиків чотиригорб'я розчинів антагоністів ГАМК - пікротоксину, пеніциліну, бікукуліну, призводить до формування в останніх генератора посиленого збудження, діяльність якого викликає пригнічення поведінкових судорожних проявів та ББГ-аміні (Крыжановский, 1980-1994). Неспецифічний характер здійснювання протиепілептичного ефекту активації верхніх горбиків чотиригорб'я (введення препаратів, які мають різні механізми дії) також свідчить про ведуче значення генераторних механізмів даного ефекту.

4. Вплив пошкодження ВГЧ на розвиток генералізованої епілептичної активності та на формування фармакологічного кіндлінгу.

Завданням цієї серії експериментів було дослідження впливу пошкодження ВГЧ на розвиток генералізованих судорог, які викликали системним використанням пікротоксину, коразолу, бікукуліну, стрихніну. У тварин контрольної групи перші здригання голови спостерігалися через 16-23 хв з моменту введення пікротоксину (2,0 мг/кг) у 92,9% тварин. На протязі слідуєчих 3-5 хв спостерігалося поступове наростання частоти і виразності клонічних скорочень. Ще через 3-7 хв у 85,7% тварин спостерігалися клонічні скорочення передніх кінцівок і через 26-33 хв з моменту введення у 85,7% щурів виникали генералізовані судорожні приступи. У 35,7% тварин спостерігалися повторні судорожні приступи, що закінчилися загибеллю 14,3% щурів.

У дослідній групі тварин перші клонічні скорочення окремих груп м'язів спостерігалися через 10-15 хв з моменту введення пікротоксину. На протязі послідуєчих 4-8 хв у всіх тварин спостерігалися клонічні скорочення м'язів тулубу. Через 21-30 хв з моменту застосування пікротоксину у 85,7% тварин реєструвалися генералізовані судорожні приступи. За 45 хв спостереження у 85,7% тварин відмічалися повторні приступи, що закінчилися загибеллю 64,3% щурів. Подібні результати, а саме - зменшення латентного періоду перших судорог, а також підвищення летальності тварин під впливом пошкодження ВГЧ, одержані в умовах індуції епілептичної активності за допомогою коразолу, бікукуліну, стрихніну.

Таким чином, отримані результати показали, що білатеральне пошкодження ВГЧ призводить до скорочення латентного періоду перших судорожних проявів, підвищення летальності тварин при розвитку генералізованих судорог, які були викликані системним використанням пікротоксину, коразолу, бікукуліну та стрихніну.

В окремій серії експериментів було досліджено вплив пошкодження ВГЧ на судорожні пороги по відношенню до пікротоксину, коразолу, бікукуліну і стрихніну (на СД50) та на розвиток пікротоксинового кіндлінгу.

СД50 у тварин контрольної групи до пікротоксину складала 1,42 мг/кг (1,30-1,54 мг/кг) пікротоксину, у тварин з пошкодженими ВГЧ - 0,88 мг/кг (0,77-0,99 мг/кг), що було вірогідно менше, ніж у контролі ($P < 0,05$). СД50 тварин з пошкодженими ВГЧ до коразолу складала 17,11 мг/кг (15,73-18,48 мг/кг), що було вірогідно менше, ніж у контрольних спостереженнях - 33,73 мг/кг (32,27-35,19 мг/кг) коразолу ($P < 0,05$). СД50 до бікукуліну у дослідній групі складала 1,75 мг/кг (1,67-1,83 мг/кг) бікукуліну ($P < 0,05$), у контрольній групі - 3,16 мг/кг (2,87-3,44 мг/кг). У тварин з пошкодженими ВГЧ СД50 до стрихніну складала 0,64 мг/кг (0,53-0,74 мг/кг), що вірогідно менше ($P < 0,05$), ніж у контролі - 1,09 мг/кг (0,94-1,23 мг/кг) стрихніну.

При формуванні пікротоксинового кіндлінгу у тварин з пошкодженими ВГЧ у дозі 0,9 мг/кг пікротоксину розвиток генералізованих клоніко-тонічних судорожних приступів у всіх тварин спостерігався після 15-го введення препарату, у той час як у контрольних спостереженнях розвиток генералізованих судорожних

приступів у всіх тварин спостерігався після 23-го введення конвульсанту.

Таким чином, отримані дані показали, що при білатеральному пошкодженні верхніх горбиків чотиригорб'я спостерігається вірогідне зменшення судорожних порогів до пікротоксину, коразолу, бікукуліну, стрихніну, та прискорення формування пікротоксिनного кіндлінгу. Одержані результати відповідають даним Garant, Gale (1987), які показали, що білатеральне пошкодження ВГЧ у щурів усувало протиепілептичну дію внутрішньокіндуального застосування мусцімолу в умовах електрошокової моделі епілептичної активності.

5. Вплив введення в ВГЧ нембуталу та мусцімолу на генералізовану епілептичну активність.

Завданням цієї серії експериментів було дослідження впливу введення в ВГЧ нембуталу та мусцімолу на генералізовану епілептичну активність, яка була індукована системним використанням пікротоксину у дозі 2,0 мг/кг. Системне застосування пікротоксину у тварин контрольної групи, проведене через 10 хв після внутрішньокіндулярної мікроін'єкції розчину NaCl, викликало появу здригань голови через 16-23 хв у 85,7% тварин. На протязі наступних 5-10 хв відмічалася поява клонічних скорочень м'язів тулубу та передніх кінцівок; в середньому, через 23-28 хв у 85,7% тварин спостерігалися генералізовані клоніко-тонічні судорожні приступи.

В умовах білатеральної мікроін'єкції у ВГЧ розчину нембуталу системне використання пікротоксину, проведене через 10 хв після внутрішньокіндулярної ін'єкції, призводило до появи здригань голови у всіх тварин через 13-17 хв. На протязі наступних 6-15 хв у 83,3% щурів відмічались клонічні скорочення груп м'язів кінцівок і тулубу, через 27-33 хв після введення пікротоксину у 50% тварин реєструвалися генералізовані клоніко-тонічні судорожні приступи. Латентний період перших судорог та важкість судорожних проявів не відрізнялися від контрольних спостережень ($P > 0,05$).

Системне використання пікротоксину, проведене через 15 хв після введення в ВГЧ мусцімолу, призводило до появи здригань голови у всіх тварин через 14-19 хв. На протязі наступних 7-16 хв

спостерігалися клонічні скорочення м'язів тулубу та кінцівок у всіх тварин, і через 25-30 с з моменту введення пікротоксину розвивалися генералізовані судорожні приступи. Показники судорожних реакцій (латентний період та важкість судорог) не відрізнялися від таких у тварин контрольної групи ($P > 0,05$).

Таким чином, системне використання пікротоксину, проведене в умовах введення в ВГЧ нембуталу та мусцімолу, призводить до розвитку генералізованих клоніко-тонічних судорожних приступів, важкість яких не відрізняється від такої у тварин контрольної групи.

Завданням наступної серії експериментів було дослідження впливу введення в ВГЧ нембуталу та мусцімолу на генералізовану епілептичну активність, яка була індукована тестуючим введенням пікротоксину у тварин, яких піддали пікротоксिनному кіндлінгу. Отримані дані показали, що системне використання пікротоксину тваринам, яких піддали пікротоксिनному кіндлінгу, проведене в умовах введення в ВГЧ нембуталу або мусцімолу, призводить до розвитку генералізованих судорожних приступів, важкість яких не відрізняється від такої у контрольних спостереженнях.

Одержані в роботі дані на новому експериментальному матеріалі підтверджують і розвивають основні положення загальної концепції "антиепілептичної системи" мозку, а також впливаючих з неї принципів терапії епілептичного синдрому, які засновані на підвищенні функціональної активності структур "антиепілептичної системи".

ВИСНОВКИ

1. Високочастотне (100 Гц) електричне подразнення верхнього горбика чотиригорб'я призводить до зменшення амплітуди та частоти розрядів, скорочення тривалості існування слабких та потужних вогнищ епілептичної активності, які створювали в контрлатеральних (по відношенню до ВГЧ, який подразнювали) відділах неокортексу. Високочастотне електричне подразнення іпсилатерального ВГЧ, а також низькочастотне подразнення (10 Гц) як контр-, так і іпсилатерального ВГЧ не змінює тривалості існування вогнищ епілептичної активності.

2. Характер впливів високочастотного електричного подразнення на епілептичну активність залежить від сили струму: підви-

шення інтенсивності електричного подразненнi призводить до посилення та пролонгування гальмівних протиепілептичних ефектів у слабких вогнищах епілептичної активності, у той час, як в потужних вогнищах ЕПА підвищення сили струму призводить до появи активаційних ефектів.

3. Високочастотне електричне подразнення ВГЧ призводить до зниження вираженості судорожних прояв, які індукували системним застосуванням пікротоксину, запобігає розвитку генералізованих клоніко-тонічних судорожних приступів як у інтактних, так і у кіндінгових тварин.

4. Активация ВГЧ шляхом мікроін'єкції пеніциліну та бікукуліну викликає зниження важкості судорожних реакцій, та запобігає розвитку гострих генералізованих судорожних приступів, які індукували системним застосуванням пікротоксину у інтактних тварин; введення в ВГЧ інтактних шурів пеніциліну також зменшує важкість судорожних прояв, які були індуковані внутрішньозлужочковим введенням каїнової кислоти.

5. Активация ВГЧ за допомогою пеніциліну, бікукуліну, а також пікротоксину у тварин з пікротоксиновим кіндлінгом призводить до зниження вираженості судорожних прояв, та запобігає розвитку генералізованих клоніко-тонічних судорожних приступів, які викликали системним застосуванням пікротоксину; введення в ВГЧ кіндлінгових шурів пеніциліну зменшує важкість судорожних реакцій, які були індуковані внутрішньозлужочковим застосуванням каїнової кислоти.

6. Білатеральне пошкодження ВГЧ призводить до зниження судорожних порогів по відношенню до конвульсантів з різними механізмами дії - пікротоксину, коразолу, бікукуліну, стрихніну та полегшує формування пікротоксинового кіндлінгу. Введення в ВГЧ нембуталу та мусцімолу викликає полегшення розвитку гострих генералізованих судорожних реакцій, які індукували внутрішньоочеревинним введенням пікротоксину.

7. Проведені дослідження свідчать про важливе значення параметрів та режимів електричного подразнення ВГЧ, умов епілептизації головного мозку для пригнічення епілептичної активності. Одержані результати дають підставу розглядати верхні горбики чотиригорб'я як важливу ланку "антиепілептичної системи" мозку.

ПЕРЕЛІК НАДРУКОВАНИХ РОБІТ ТА ВИНАХОДИВ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Влияние активации верхних бугорков четверохолмия на развитие и прекращение эпилептической активности // 59 итоговая студ. научн. конф. ОМН: Тез. докл. -Одесса, 1990. -С.12.

2. Роль верхних бугорков четверохолмия в контроле эпилептической активности // Творчество молодых. -Одесса: Маяк, 1991. -С.8-9.

3. Влияние активации и разрушения верхних бугорков четверохолмия на судорожную активность у крыс // Бюлл. эксперим. биол. и мед. -1991. -Т.СХ11,№7. -С.12-15 (в соавт. с Г.Н.Крыжановским, А.А.Шандрой, Л.С.Годлевским).

4. Factors of proteine nature in antiepileptic function of cerebellum // 19-th Int. Epilepsy Congress. -Abstr. -Brazil, 1991. -P.47. (with A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, G. N. Kryzhanovsky, A. M. Mazarati, S. V. Vovchuk).

5. особливості розробки і використання програми REFLEX // Тези наук. конф. -Вінниця, 1992. -С.24. (у співавт. з О.А.Шандрою, Л.С.Годлевським, А.А.Олейніком, Г.О.Волоховою).

6. Влияние электрической стимуляции верхних бугорков четверохолмия на очаговую эпилептическую активность в коре головного мозга // Бюлл. эксперим. биол. и мед. -1993. -Т.СХVI,№8. -С.119-122 (в соавт. с Г.Н.Крыжановским, А.А.Шандрой, Л.С.Годлевским).

7. Влияние высокочастотного раздражения верхних горбиков чотиригорб'я на вогнища епілептичної активності в корі головного мозку // 62 підсум. студ. наук. конф. ОМН (секція молодих вчених): Тези докл. -Одеса, 1993. -С.65.

8. The influence of activation of the superior colliculus on convulsive activity during microtoxin kindling // Neurosci. and Behavior. Physiology. - 1993. -V. 23,№6. -P.562-567. (with A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, A. A. Oleinik).

9. Вплив верхніх горбиків чотиригорб'я на епілептичну активність, яку індукували внутрішньозлужочковим застосуванням каїнової кислоти // 63 підсум. студ. наук. конф. ОМН (секція молодих вчених): Тези докл. -Одеса, 1994. -С.88.

10. Способ моделирования эксплозивного поведения. Авторское свидетельство СССР N 1773771 от 1.08.92 г. // Бюллетень изобретений и открытый. -1992, N44. (в соавт. с А.А.Шандрой, Л.С.Годлевским, А.М.Мазарати).

Подп. к печати 5.09.94г. Формы 60x84 1/16.
Объем 0,9уч. изд. л. 1,5п. л. Заказ № 884. Тираж 100 экз.
Горькопечать Одесского управления по печати, цех № 2.
Легина 49.