

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 612.017.1:612.8.062;612.821.7+616.853

ВИВЧЕННЯ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ХРОНІЧНОЇ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЯК МОЖЛИВИЙ ШЛЯХ РОЗРОБКИ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНОЇ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ СУДОМНОГО СИНДРОМУ

Вастьянов Р.С.

Одеський державний медичний університет

Наведені дані власних досліджень, а також існуючі дані аналогічної спрямованості зарубіжних авторів, які обговорюються з точки зору важливості дослідження патофізіологічних механізмів хронічної епілептичної активності та розробки на цій підставі комплексного патогенетично обгрунтованого лікування зазначеної патології. Грунтуючись на позиціях теорії генераторних, детермінантних і системних механізмів нейропатологічних синдромів, автор відокремлює низку важливих положень, зокрема, детермінанта, епілептична система, патологічна система, антиепілептична система, "складна система" та наводить дані стосовно важливості модуляції функціональної активності кожного з наведених утворень при розробці нових схем пригнічення хронічної епілептичної активності.

Ключові слова: епілептична активність, кіндлінг, детермінанта, судомний синдром, комплексна патогенетична терапія

Епілепсія – хронічне захворювання мозку різної етіології, яке характеризується виникненням повторних судом [53, 56]. Частота виникнення епілепсії в різних країнах коливається від 25 до 50 випадків на 100000 населення [4, 47, 49]. Висока частота захворювання, тяжкість клінічних проявів, терапевтична резистентність та суттєве, іноді – повне, зниження працездатності дозволяють Міжнародній Протиепілептичній Лізі (ILAE) відокремити це захворювання до тяжких психоневрологічних розладнань, що потребує першочергової уваги. Відповідно до даних ВООЗ та ILAE, медикаментозне лікування епілепсії, яке здійснюється із застосуванням існуючих синтетичних протисудомних препаратів у 60-80% випадків дозволяє усувати клінічні прояви хвороби [24, 33]. Враховуючи наявність значної кількості хворих на епілепсію, які є резистентними щодо фармакотерапії, яка застосовується, слід зазначити, що ефективність лікування епілепсії не задовольняє фахівців-епілептологів.

Багато даних свідчать про можливість досягнення більш вираженого антиепілептичного ефекту через сумісне вживання двох і більше протисудомних препаратів, проте, використання принципу політерапії в клініці зараз супроводжується розвитком частих ускладнень і токсичних ефектів [28, 30, 32, 34, 35]. Тому не існує чітких правил сумісного вживання та комбінування протисудомних сполук, внаслідок чого їх часто застосовують інтуїтивно, на підставі отриманих

результатів монотерапії хворих на епілепсію.

Таким чином, розробка ефективних методів терапії епілепсії з мінімальними побічними ефектами є важливим завданням, що має суттєве медичне, економічне та соціальне значення. Наведені вище дані свідчать також про необхідність розробки та впровадження до практики методів і нових фармакологічних сполук, які дозволяють ефективно пригнічувати епілептичну активність (ЕпА). З урахуванням цього ми провели аналіз існуючої літератури, метою якого є підсумування основних даних щодо патофізіологічних механізмів розвитку та прогресування ЕпА, а також розробки методів її патогенетично обгрунтованого лікування.

Однією з причин незадовільного стану справ при лікуванні хворих на епілепсію є недостатнє дослідження патогенезу епілептичного синдрому. З оглядом на це розробка методів фармакологічної терапії епілепсії повинна здійснюватися на ґрунті методологічних заходів, які адекватно відображають патогенез епілептичного синдрому. Ведучою концепцією аналізу механізмів захворювання мозку та розробки методів їхньої експериментальної терапії є теорія генераторних, детермінантних і системних механізмів нейропатологічних синдромів, розроблена та обгрунтована академіком Російської АМН Крижановським Г.М. та його учнями (1976-2008) [7-10].

Одним з ключових положень цієї теорії є фор-

мування за певних умов в утворенням нервової системи генератора патологічно підсиленого збудження (ГППЗ), який є автономно працюючим пулом гіперактивних нейронів. Дослідженнями Г.М.Крижановського та співробітників (1980-2008) встановлено, що значну роль у формуванні ГППЗ мають ендogenous чинники - патологія нейрональної мембрани, енергетичний дефіцит, порушення механізмів внутрішньоклітинного гомеостазу, тощо. Крім того, важливе значення при цьому має підсилення перекисного окислення ліпідів і гідроліз фосfolіпідів нейрональних мембран [9, 18]. Підсилення ПОЛ спричиняє накопичення гідроперекисей і продуктів вільнорадикального окислення, які в свою чергу ініціюють конформаційні порушення мембрани та патологічне збільшення її проникненості, що обумовлює порушення функціонування іонних каналів, в тому числі й вольт-залежних кальцієвих каналів.

Науковий напрямок в експериментальній епілептології стосовно модуляції епілептиформної активності групою речовин ендogenous природи, який розробляється одним із учнів академіка Крижановського Г.М. професором Шандрою О.А., дозволив дійти до вивчення проблеми з'ясування патофізіологічних механізмів епілептогенезу [12, 21, 22, 52]. Слід зауважити, що механізми розвитку епілепсії останнім часом розглядаються переважно з точки зору стійкого дефіциту гальмівних механізмів мозку [22, 37]. Разом з цим, з кінця 80-х років минулого століття була зформована та увійшла до практики епілептології концепція високої функціональної активності системи збуджувачих амінокислот як ведуча в уявленнях про патогенез епілептичного синдрому та епілепсії в цілому [19, 43]. Проте, зазначені підходи, які доповнюють один одного та обґрунтовують необхідність застосування в клініці речовин, які, відповідно, підвищують ГАМК-ергічну модуляцію і знижують активність системи збуджувачих амінокислот, не призвели до якісної зміни підходів до лікування епілепсії. Більш того, зараз немає даних про взаємopotенційний характер сумісного вживання ГАМК-міметиків і блокаторів глутамат/аспартат-ергічної трансмісії в мозку. Немає даних про те, що співживання зазначених порушень є підґрунтям розвитку резистентності щодо дії різних антиепілептичних чинників [39].

Важливо те, що уявлення про стійкий характер порушень з боку окремих нейротрансмітерних систем - дефіцит ГАМК та надлишок збуджувачих амінокислот - не віддзеркалюють універсальний механізм патогенезу даного захворювання та не можуть бути фрагментом поліфункціональних порушень, які, ймовірно, мають системний характер та є основою хронічного епілептогенезу. При цьому не виключено, що ці порушення мають динамічний характер [27, 44]. Можна припустити, що концепція нейрохімічних змін - дефіциту та активації окремих нейромедіаторних систем –

вичерпала можливості та потребує корекції з урахуванням можливих динамічних змін чутливості рецепторних систем [14, 22, 25].

Важливість функціонального (нейрофізіологічного) компоненту у виникненні та розвитку ЕпА, як є стійкою та прогресивно розвивається, підкреслює уявлення про епілептичну систему (ЕпС) [13, 14, 20, 22]. Відзначною особливістю ЕпС є формування багатокомпонентного утворення на підставі взаємних позитивних впливів, які реалізуються поміж залученими до патологічного процесу нейрональними утвореннями. Такій системі притаманна здатність потенціювати патогенні ефекти її компонентів на підставі діяльності її ведучого епілептогенного осередка – патологічної детермінанти [7, 22, 37]. При цьому формування окремих (підпорядкованих) осередків епілептогенезу відбувається на підставі порушення різноманітних нейрохімічних механізмів регуляції, що взаємодоповнює механізми патогенезу епілептогенного збудження та забезпечує його високу стійкість до дії антиепілептичних препаратів [22]. Механізми, які лежать в основі формування ЕпС, притаманні як гострим, так і хронічним формам епілептичного синдрому, наприклад, фармакологічному кіндлінгу - моделі хронічної епілептизації мозку.

З урахуванням цього важливою є можливість подальшого моделювання та експериментального лікування станів, які віддзеркалюють механізми хронічної форми епілепсії [39, 48]. Однією з моделей, яка адекватно відображає процеси хронічної епілептизації мозку, є кіндлінг-синдром, який розвивається після повторних підпорогових стимуляцій за допомогою конвульсантів або електричної стимуляції певних утворень головного мозку [22, 42]. Важливим є встановлене значення цієї моделі для вивчення механізмів стійкої та чутливої до фармакотерапії форм епілепсії [39]. Відзначені особливості кіндлінгової моделі дозволяють кількісно оцінити ефективність протиепілептичних препаратів та/або їх комбінацій в різні її стадії, а також розглянути механізми патогенезу найбільш тяжких форм епілептичного синдрому.

Одним із механізмів, які беруть участь в розвитку епілептогенезу, в контролі збудливості головного мозку, а також у розвитку ефектів антиепілептичних препаратів, є активність ендogenous нейрорептидних систем мозку [3, 36]. Показано модулюючий вплив системи збуджувачих амінокислот, опіатної, ГАМК-ергічної, холінергічної та інших нейромедіаторних систем в регуляції збудливості мозку тварин за умов епілептичного синдрому. Ймовірно, що зміна активності взаємних нейромедіаторних систем може бути підґрунтям формування фармакологічної резистентності та окремих експериментальних схем пригнічення хронічних форм ЕпА.

З іншої точки зору, розвиток епілептичного синдрому при коразоловому кіндлінзі обумовлений формуванням гіперактивної детермінанти в

гіпокампи [13, 21]. В досліджах *in vitro* показано, що в зрізах гіпокампу кіндлінгових мишей відмічається значне зниження порога виникнення судомного розряду в ділянці CA₁ та їхня тривала генерація після припинення електростимуляцій (ЕС) [1]. Такі ж самі дані отримані на моделі електростимуляційного кіндлінга. В електрофізіологічних досліджах на моделі ЕС кіндлінгу на клітинному рівні показано значне підвищення чутливості нейронів гіпокампу до агоністів NMDA-рецепторів [45]. Підвищена чутливість нейронів зрізів гіпокампу до NMDA-типу рецепторів збуджуючих амінокислот спостерігається за декілька місяців після відтворення ЕС кіндлінгу. Показано, що у відстроченому періоді кіндлінгу в нейронах зрізів гіпокампу значно зростає чутливість опіатних рецепторів до судомної дії агоністів μ -опіатних рецепторів, що сприяє зростанню активності агоністів рецепторів збуджуючих амінокислот [23].

Значний інтерес мають дані стосовно того, що розвиток кіндлінгу супроводжується зміною функціональної активності утворень мозку, які складають так звану антиепілептичну систему (АЕС) [15]. Показано, що її складовими частинами є хвостате ядро, мозочок, ретикулярна частина чорної речовини, верхні горбики чотирибугір'я [15, 17, 22, 50]. Зміна функціональної активності вказаних утворень значним чином модулює ЕпА при кіндлінзі [27].

Наведені дані свідчать про те, що кіндлінг є моделлю, яка частково віддзеркалює клінічну форму скроневої мезіальної епілепсії. Проте, залишається незрозумілим, які клінічні форми скроневої епілепсії відображає кіндлінг. За умов останнього відсутні типи, найбільш характерні нейропатологічні зміни, які присутні скроневої епілепсії, а саме, гіпокампальний склероз або мезіальний склероз скроневої долі мозку (обумовлений нейрональними ураженнями в мигдалику та енторинальній корі, а точніше - в гіпокампальній звивині) та частою наявністю в анамнезі фебрильних судом в ранньому дитячому віці [26, 46] Морфологічно в гіпотрофованому гіпокампі відмічається склероз мозкової тканини, дегенерацією нейронів та розрощенням глії. Останніми роками у дослідженні механізмів епілептогенезу все більшу увагу приділяють не лише деструктивно-дегенеративним порушенням нейрональних систем, але й патологічному нейрогенезу. Показано, що повторні епілептичні приступи сприяють проліферації нейронів гіпокампу зі значним збільшенням щільності мховидних волокон (так званий спрутинг-синдром) та відповідним зростанням об'єму збудження в головному мозку. У щурів при кіндлінзі, навпаки, не було відмічено гіпокампаального склерозу або ураження нейронів мигдалика [29]. Навіть після 300 кіндлінгових ЕС мигдалика, які сприяли розвитку спонтанних судом, не відмічалось значних уражень гіпокампу, за винятком зменшення кількості інтернейронів у зубчатій звивині. Таким чи-

ном, ці дані свідчать про те, що за умов кіндлінгу не відбуваються морфологічні зміни, характерні для інших моделей хронічної ЕпА, наприклад, при після-статусних моделях.

Ще одним недоліком моделі ЕС кіндлінга є необхідність імплантації електродів до утворень скроневої ділянки мозку - мигдалика або гіпокампу, чого можна уникнути при фармакологічному кіндлінзі. При цьому травматичні ураження тканини мозку, спричинені безпосередньо імплантацією електродів, можуть самостійно провокувати розвиток кіндлінга. Так, імплантація електродів до мигдалику *per se* спричиняє прокіндлінговий ефект, тобто, підвищує чутливість мозку до послідуєчих ЕС та викликає появу локальних епілептиформних потенціалів в гіпокампі [38]. Механізми, відповідальні за вказані кіндлінг-подібні зміни, які відбуваються після внутришньомозкової імплантації електродів, залишаються незрозумілим, але, скоріше за все, функціональні наслідки імплантації електродів до чутливих утворень мозку щурів нагадують такі, що виникають після відкритої черепно-мозкової травми в пацієнтів, яка, за звичай, є однією з причин розвитку скроневої епілепсії [54].

Отже, кіндлінг розглядають як можливий універсальний механізм, що приймає участь в епілептогенезі не лише за умов досліду, але й такий, що притаманний мозку людини. Дослідникам модель кіндлінга надає унікальні методичні переваги для вивчення епілептогенезу за експериментальних умов з послідуєчою екстраполяцією результатів у клініку, що важливо для розуміння патофізіологічних механізмів окремих типів судомних синдромів у пацієнтів.

Модель кіндлінга надає можливість чітко контролювати початок судом, стадійність їхнього розвитку та прогресування. Індуковані поведінкові та електрографічні судомні прояви за умов кіндлінга характеризуються високою відтворюваністю, легкою об'єктивізацією їхньої вираженості, можливістю класифікації їхньої інтенсивності та тривалості. І, насамперед, у кіндлінгових тварин впродовж певного часу генерується спонтанна судомна активність (ССА), яка виникає мимовільно, без пред'явлення тестуючої кіндлінгової стимуляції [48]. Формування ССА точно відображає елементи тотожності цієї моделі клінічним формам епілепсії. Отже, за багатьох елементів кіндлінг відповідає характеристикам «ідеальної» моделі епілепсії [96, 97]. Разом з тим, механізми мимовільної, у відсутності підкріплюючої дії епілептогенної стимуляції, періодичної та повторної генерації ССА залишаються недослідженими за багатьма аспектами.

Окрім універсальної моделі кіндлінга, є ще й інші моделі, за умов яких можна відтворити хронічну ЕпА. До них відносять постстатусну (відстрочені судомні після епілептичного статусу) модель, а також інші генетичні моделі різних видів епілепсії [40]. Інша модель хронічної ЕпА

розвивається після епілептичного статусу, викликаного за допомогою хімічної стимуляції.

Показано, що ЕпА, яка формується у щурів впродовж двотижневого часу після завершення кіндлінга (так званий посткіндлінг або рекіндлінг), також характеризується вираженою стійкістю до дії антиепілептичних препаратів [51]. Тобто, ми вважаємо, що вивчення патофізіологічних механізмів та різноманітних аспектів формування хронічної ЕпА, а також фармакологічної резистентності доцільно буде проводити із використанням моделей кіндлінга, посткіндлінга і моделі епілептичного статусу, які зараз є адекватними стосовно відтворення стійкого характеру хронічного епілептогенезу.

Проте, сумнівна релевантність наведених моделей хронічної ЕпА відповідним клінічним формам епілепсії, є одним із обґрунтувань необхідності розробки нових моделей, які в найбільшому ступені відповідали би за нейрофізіологічним механізмам епілептичним синдромам в клініці.

Дослідження патофізіологічних механізмів розвитку хронічної ЕпА йде поруч із частим розвитком резистентності до протисудомних впливів за вказаних модельних або клінічних умов. Феномен фармакологічної резистентності, на наш погляд, має певну особливість. Частіше за все резистентними є ті форми хронічної епілепсії, які розвинулися у дитячому віці. При цьому статистичні дані свідчать про те, що епілепсія найчастіше за все виникає саме в цьому віці. Ймовірно, що одним з провідних факторів у розвитку фармакологічної резистентності є такий (або такі), який зформувався в ранньому онтогенетичному періоді розвитку. Дані, які є зараз по цьому питанню, торкаються переважно дослідження механізмів розвитку та розповсюдження судомної активності в мозку дорослих щурів, в той час як відносно онтогенетичних особливостей епілептогенеза є бідні та поодинокі відомості [41, 46]. Подібні дослідження важливі також з точки зору з'ясування впливу фактору або факторів, які провокують або сприяють розвитку хронічної ЕпА.

Відомі дані стосовно невідосконалість ГАМК-ергічних гальмівних механізмів в мозку в ранньому постнатальному періоді [26], про значне зменшення кількості катехоламінів в мозку незрілих щурят [46]. Інакше кажучи, в ранньому неонатальному періоді в мозку щурів відмічається виражена невідосконалість контролю збудливості утворень мозку, які мають важливе значення в механізмах виникнення, розповсюдження та припинення судомної активності. З іншого боку, виникнення судомної активності в ранньому неонатальному мозку сприяє підвищенню судомної готовності до дії проепілептогенних стимулів протягом більш пізніх постнатальних інтервалів часу. Зазначене є патофізіологічним базисом формування резистентних до лікування хронічних форм епілепсії [22, 39, 40]. Отже, доцільно, на наш погляд, ви-

вчення патофізіологічних механізмів епілептогенезу в ранньому неонатальному періоді розвитку, що, безумовно, сприятиме поглибленню знань стосовно загальних механізмів розвитку та прогресуванню хронічної ЕпА.

Ймовірно, що механізми формування хронічної ЕпА слід шукати при дослідженні механізмів функціонування окремих утворень мозку, відповідальних за виникнення, сталість та розповсюдження ЕпА. При коразол-індукованому кіндлінзі вентральний гіпокамп є ключовим утворенням, відповідальним за виникнення та розповсюдження ЕпА [13]. Є дані про наступуюче залучення до механізмів розповсюдження ЕпА різних відділів лобової кори, препіриформної, піриформної та скроневої відділів кори великих півкуль, проте, вони є розрізненими та неостаточними. Тому важливими постають дослідження реєстрації ЕЕГ-активності різних відділів кори великих півкуль головного мозку та підкоркових утворень, спрямовані на ідентифікацію відділів мозку, відповідальних за розповсюдження ЕпА при хронічних формах епілепсії. Модуляція функціональної активності зазначених вище утворень головного мозку, безсумнівно, постане важливим методологічним засобом дослідження патофізіологічних механізмів епілептогенезу.

Відомо, що механізми іктогенезу (процесів виникнення, підтримання та розповсюдження судомної активності) значним чином розрізняються від механізмів епілептогенезу [31]. Отже, одним із можливих шляхів вивчення фундаментальних механізмів формування хронічної ЕпА полягає в дослідженні процесів іктогенезу, а саме, - особливостей інтеріктальної спайкової активності тварин за умов хронічної ЕпА. Інтересно при цьому буде провести їхнє порівняльне вивчення з іктальною ЕЕГ-активністю, яку ми вивчали раніше [6].

Невід'ємною частиною досліджень по вивченню патофізіологічних механізмів хронічного епілептогенезу є розробка нових схем і комбінацій застосування протисудомних препаратів з метою зформування патогенетично обґрунтованого комплексного лікування хронічних форм ЕпА. Інтересно нагадати, що на початку 1990-х років були показані протисудомні ефекти похідного 1,4-дигідропіридину ріодипину за умов осередкової пеницилін-індукованої ЕпА [16]. Досліджувалася протисудомна дія нового похідного 1,4-дигідропіридину глутапірону [5]. Показано, що глутапірон, на відміну від ріодипину, не блокує потенціал-залежні Ca^{2+} канали, а вираженість його антиепілептичного ефекту в більшому ступені залежить від активації ГАМК-ергічних механізмів. Проте, ці дані, які впевнено свідчать про важливу роль активації вольта-залежних Ca^{2+} каналів в модуляції ЕпА, показали принципову можливість її пригнічення через блокування активності вказаних каналів.

Будучи вторинним внутришньоклітинним месенджером, іони кальцію беруть участь у здійс-

ненні найважливіших внутришньоклітинних процесів, в тому числі і в синтезі структурних і функціональних білків, роблячи свій внесок у перебіг патологічних пластичних процесів, які лежать в основі хронічного епілептогенеза. Зважаючи на численні збуджуючі ефекти іонів кальцію, їх нейрорепроективні ефекти, а також проепілептогенну дію, логічним уявляється дослідження ефективності комплексної терапії хронічної ЕпА при сумісному вживанні загальновідомих антиепілептичних препаратів (карбамазепіну, вальпроату натрію, дифенілгідантоїну, тощо) з блокаторами кальцієвих каналів (німотопом, німодипіном та ін.).

Резюмуючи, слід зупинитися на системних механізмах розвитку кіндлінг-викликаного хронічного ЕпА, її формуванні та прояві активності АЕС. За думкою Г.М.Крижановського, в основі розвитку нейропатологічних синдромів, які характеризуються гіперактивністю систем, лежить формування під впливом патологічної детермінанти патологічної системи (ПС), яка є новою патодинамічною організацією, що виникає з первинно та вторинно змінених утворень ЦНС, діяльність якої має дизадаптивне або пряме патогенне значення для організму [10, 11, 15, 22, 37]. ПС формується власне ушкодженою нервовою системою. Цей процес належить до типових патологічних процесів в нервовій системі, він формується при різних нервових розладнаннях та має універсальний характер. ЕпС є одним з прикладів ПС. Загальні закономірності утворення ЕпС, її функціональної організації та особливості діяльності були досліджені на прикладі комплексу осередків ЕпА [7, 12] та моделі хімічного коразол-індукованого кіндлінгу [20, 22].

Відомо, що зміна загального інтегративного контролю ЦНС має вирішальну роль у визначенні можливості формування та діяльності ПС, оскільки він впливає на активність патологічної детермінанти та на реалізацію функціональної посилки детермінанти. Якщо цей контроль є ефективним, то ПС не виникне, незважаючи на вплив детермінанти. Одним з подібних механізмів загального інтегративного контролю є ендогенна АЕС, недостатня ефективність якої є одним з умов полегшеного формування та розвитку ЕпС. Серед патогенетичних чинників, які обумовлюють виникнення ЕпС, відокремлюють ендогенні сполуки, що синтезуються в нервовій системі. Так, при кіндлінзі в тканині мозку виявляються речовини, які полегшують епілептизацію мозку та розвиток ЕпА [22]. Такими проепілептогенами можуть бути окремі пептиди, цитокіни та фактори росту [2].

Дослідження особливостей ефектів фармакологічних антиепілептичних препаратів і ЕС утворень АЕС на моделях осередків ЕпА, їх комплексів і кіндлінгової моделі виявили низку закономірностей пригнічення активності ЕпС. Показано, що зі збільшенням кількості осередків, які надходять до складу ЕпС, її резистентність

збільшується. Це підтверджується клінічними даними про відомі факти фармакорезистентності до антиепілептогенних впливів багатоосередкових форм епілепсії. Отже, слід зауважити, що резистентність осередків ЕпА в неокортексі визначається не лише кількістю складових осередків, а їхнім поєднанням до системи, в якій відбувається взаємопідкріплююча взаємодія її частин та синхронізації їх активності.

Наведені вище дані про ЕпС як патогенетичну основу хронічної епілепсії узгоджуються з уявленнями Sutula T. (2004) стосовно ролі «складних систем» в епілептогенезі [55]. Подібна концепція епілепсії, за думкою автора, є прикладом розладнань «складних систем» та не може бути повною мірою пояснена розумінням одного або навіть декількох ланцюгів цієї системи. Епілепсія, будучи порушенням «складних систем», обмежує тим самим можливості ідентифікації одного механізму або декількох процесів, які лежать в підґрунті епілептогенеза та прогресуванні епілепсії. Наприклад, залучення до простору впливи ЕпС інших утворень мозку обумовляє прогресуючий характер розвитку патологічного процесу, а також резистентність ЕпС до лікувальних впливів. З'ясування механізмів перебігу процесів, які тривають в решті складових частин ЕпС потребує не лише детального знання цих частин, але й розуміння міжрівневих взаємовідносин у системі.

Таким чином, узагальнення власних даних та існуючих даних літератури свідчить про те, що ретельне дослідження патофізіологічних механізмів розвитку хронічної ЕпА за умов формування епілептичної ПС із застосуванням різних експериментальних моделей, які є адекватні відповідному клінічному стану, є обов'язковою передумовою вдалої розробки нових схем комплексної патогенетичної терапії зазначеної патології.

Література

1. Булдакова С.Л., Шандра А.А., Крыжановский Г.Н. и др. Характеристика электрической активности срезов гиппокампа мышей с коразоловым киндлингом // Бюл. эксперим. мед. -1985. -Т.99, №3. -С.272-274.
2. Вастьянов Р.С., Олейник А.А. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста // Успехи физиол. наук. – 2007. –Т.38, №1. –С.39-54.
3. Громов Л.А. Нейропептиды. - Киев, Здоров'я, 1992. - 243 с.
4. Карлов В.А. Эпилепсия. -М., 1990. -336 с.
5. Карпова М.Н., Панков О.Ю., Герман С.К. и др. Антиэпилептические эффекты совместного введения нового производного 1,4-дигидропиридина глутапирина с вальпроатом натрия и фенобарбиталом // Бюл. эксперим. мед. -1993. –Т.116, №12. -С.586-588.
6. Кащенко О.А., Олійник А.А., Вастьянов Р.С. Зміни біоелектричної активності головного мозку за умов хронічного епілептичного синдрому, викликаного застосуванням пілокарпіну // Одеський медичний журнал. –2002. - №4. –С.33-37.
7. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. -М.: Медицина, 1980. -360 с.
8. Крыжановский Г.Н. Генераторные, детерминантные и системные механизмы расстройств центральной нервной системы // Журн. невропатол. психиатрии. -1990. - Т.90, Вып.10. -С.3-10.

9. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. -М.: Медицина, 1997. -352 с.
10. Крыжановский Г.Н. Патологические системы в патогенезе нервных и психических расстройств // Одесский медицинский журнал. -2001. -№1. -С.6-10.
11. Крыжановский Г.Н. Регуляция и дисрегуляция в живых системах // Патогенез. -2007, Прил. 1. -С.4-5.
12. Крыжановский Г.Н., Шандра А.А. Принцип детерминанты и образование комплексов эпилептической активности // Журн. невропатол. и психиатрии. -1978. -Т.78, №4. -С.547-536.
13. Крыжановский Г.Н., Макулькин Р.Ф., Шандра А.А., Годлевский Л.С. Гиппокамп как детерминантная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге // Бюл. эксперим биол. мед. -1985. -Т.99, №5. -С.527-532.
14. Крыжановский Г.Н., Шандра А.А., Годлевский Л.С., Макулькин Р.Ф. Киндлинг как модель формирования эпилептической активности // Успехи физиол. наук. -1988. -Т.19, №4. -С.12-32.
15. Крыжановский Г.Н., Шандра А.А., Годлевский Л.С., Мазарати А.М. Анти-эпилептическая система // Успехи физиол. наук. -1992. -Т.23, №3. -С.53-77.
16. Крыжановский Г.Н., Карпова М.Н., Абросимов И.И. Противосудорожная активность производного 1,4-дигидропиридина риодипина в сочетании с другими противосудорожными препаратами // Бюл. эксперим биол. мед. -1993. -Т.116, №7. -С.15-17.
17. Крыжановский Г.Н., Шандра А.А., Годлевский Л.С., Вихрестюк С.Л. Влияние электрической стимуляции верхних бугорков четверохолмия на очаговую эпилептическую активность в коре головного мозга // Бюл. эксперим биол. мед. -1993. -Т.116, №8. -С.119-122.
18. Никушкин Е.В. Перекисное окисление липидов при эпилепсии. Антиоксиданты в противосудорожной терапии. - Автореф. дис. ... докт. мед. наук. -М., 1991. -45 с.
19. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты -М., 1986. -240 с.
20. Шандра О.А. Фармакологічний кіндлінг як модель дослідження функціонування мозку за умов норми та патології // Одеський медичний журнал. -1998. -№2. -С. 13-26.
21. Шандра О.А. Роль детермінантних утворень гіпокампа в розвитку хронічної епілептичної активності // Клінічна та експериментальна патологія. -2004. -Т.3, №2, Ч.1. -С.228-231.
22. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Брусенцов А.И. Киндлинг и эпилептическая активность. - Одесса: Астропринт, 1999. - 191 с.
23. Шандра А.А., Гнатковський В.В. Тормозные синаптические эффекты в гиппокампе крыс *in vitro* в отдаленном периоде киндлинга // Вісник проблем біології і медицини. -2001. -№1. -С.52-57.
24. Aiken S.P., Brown W.M. Treatment of epilepsy: existing therapies and future developments // Front Biosci. -2000. -Vol.5. -P.124-152.
25. Bajorek J.G., Lee R.J., Lomax P. Neuropeptides: anticonvulsant and convulsant mechanisms in epileptic model systems and in humans // Adv. Neurol. -1986. -Vol.44. -P.489-500.
26. Baram T.Z., Hirsch E., Schultz L. Short-interval amygdala kindling in neonatal rats // Brain Res. Dev. Brain Res. -1993. -Vol.73, N1. -P.79-83.
27. Behr J., Heinemann U., Mody I. Kindling induces transient NMDA receptor-mediated facilitation of high-frequency input in the rat dentate gyrus // J. Neurophysiol. -2001. -Vol.85, N5. -P.2195-2202.
28. Bergen D.C. Restrictions on the availability of antiepileptic drugs // Arch. Neurol. -2000. -Vol.57, N2. -P.273-274.
29. Bonde S., Ekdahl C.T., Lindvall O. Long-term neuronal replacement in adult rat hippocampus after status epilepticus despite chronic inflammation // Eur. J. Neurosci. -2006. -Vol.23, N4. -P.965-674.
30. Campistol J. Teratogenic effects of epilepsy and anti epileptic drugs // Rev. Neurol. -2002. -Vol.35 Suppl 1. -S.135-143.
31. de Curtis M., Avanzini G. Interictal spikes in focal epileptogenesis // Prog. Neurobiol. -2001. -Vol.63, N5. -P.541-567.
32. Fayad M., Choueiri R., Mikati M. Potential hepatotoxicity of lamotrigine // Pediatr Neurol. -2000. -Vol.22, N1. -P.49-52.;
33. Feely M. Fortnightly review: drug treatment of epilepsy // BMJ. -1999. -Vol.318, N7176. -P.106-109.
34. Finnell R.H., Burn J. Effect of anti-epileptic drugs on intrauterine growth // Lancet. -2000. -Vol.356, N9241. -P.1537-1538.
35. Goldberg J.F., Burdick K.E. Cognitive side effects of anti-convulsants // J. Clin. Psychiatry. -2001. -Vol.62 Suppl 14, N27-33.
36. Kastin A.J., Vaccarino A.L. Endogenous opiates: 1999 // Peptides. -2000. -Vol.21, N2. -P.1975-2034.
37. Kryzhanovsky G.N. Central nervous System Pathology: A New Approach. -Consultant Bureau. New York: Raven Press Publishing Company, 1986. -421 p.
38. Loscher W., Honack D., Gramer M. Effect of depth electrode implantation with or without subsequent kindling on GABA turnover in various rat brain regions // Epilepsy Res. -1999. -Vol.37, N2. -P.95-108.
39. Loscher W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy // Trends Pharmacol Sci. -2002. -Vol.23, N3. -P.113-118.
40. Loscher W. Animal models of drug-resistant epilepsy // Novartis Found Symp. -2002. -Vol.243, N149-159.
41. Mares J., Mares P., Trojan S. The ontogenesis of cortical self-sustained afterdischarges in rats // Epilepsia. -1980. -Vol.21, N1. -P.111-121.
42. McIntyre D.C., Poulter M.O., Gilby K. Kindling: some old and some new // Epilepsy Res. -2002. -Vol.50, N1-2. -P.79-92.
43. Meldrum B., Garthwaite J. Excitatory amino acid neurotoxicity and neuro-degenerative disease // Trends Pharmacol. Sci. -1990. -Vol.11, N9. -P.379-87.
44. Menendez de la Prida L., Pozo M.A. Excitatory and inhibitory control of epileptiform discharges in combined hippocampal/entorhinal cortical slices // Brain Res. -2002. -Vol.940, N1-2. -P.27-35.
45. Mody I., Heinemann U. Recruitment of NMDA receptors into synaptic transmission after kindling-induced epilepsy and its possible mechanism // Epilepsy Res. -1992. -Suppl. -S.307-310.
46. Moshe, S. L. Seizures in the developing brain // Neurology. -1993. -Vol.43, N11. -Suppl 5. -P. S3-7.
47. Palencia R. Prevalence and incidence of epilepsy in childhood // Rev. Neurol. -2000. -Vol.30 Suppl 1. -S.1-4.
48. Potschka H., Schwabe K., Loscher W. Development of kindling and spontaneous seizures after massed stimulation of different loci in the rat piriform cortex // Brain Res. -2000. -Vol.855, N2. -P.252-259.
49. Singer R.B. Incidence of seizures after traumatic brain injury - a 50-year population survey // J. Insur. Med. -2001. -Vol.33, N1. -P.42-45.
50. Shandra A.A., Godlevsky L.S. Antiepileptic effects of cerebellar nucleus dentatus electrical stimulations under different conditions of brain epileptisation // Indian J. Exp. Biol. -1990. -Vol.28, N2. -P.158-161.
51. Shandra A.A., Mazarati A.M., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S. Chemical kindling: implications for antiepileptic drug-sensitive and resistant epilepsy models // Epilepsia. -1996. -Vol.37, N3. -P. 68- 274.
52. Shandra A.A., Godlevsky L.S. Pentylenetetrazol-induced kindling as a model of absence and convulsive forms of epilepsy // Kindling 6. /Ed. by Corcoran M.E., Moshe S.L./ - Springer, 2005. -P.49-59.
53. Shaw A. Classification of epilepsy and epileptic seizures // J. R. Soc. Health. -2000. -Vol.120, N1. -P.9.
54. Stichel C.C., Muller H.W. Experimental strategies to promote axonal regeneration after traumatic central nervous system injury // Prog. Neurobiol. -1998. -Vol.56, N2. -P.119-148.
55. Sutula T.P. Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development // Epilepsy Res. -2004. -Vol.60. -P.161-171.
56. Wieser H.G., Blume W.T., Fish D. et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery // Epilepsia. -2001. -Vol.42, N2. -P.282-286.

Реферат

ИЗУЧЕНИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПУТЬ РАЗРАБОТКИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЙ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА

Вастьянов Р.С.

Ключевые слова: эпилептическая активность, киндлинг, детерминанта, судорожный синдром, комплексная патогенетическая терапия

Приводятся данные собственных исследований, а также аналогичные результаты зарубежных авторов, которые обсуждаются с точки зрения важности исследования патофизиологических механизмов хронической эпилептической активности и разработки комплексного патогенетически обоснованного лечения данной патологии. Основываясь на позициях теории генераторных, детерминантных и системных механизмов нейропатологических синдромов, автор описывает ряд важных положений, таких как, детерминанта, эпилептическая система, патологическая система, антиэпилептическая система, "сложная система" и приводит данные о важности модуляции функциональной активности каждого из названных образований при разработке новых схем угнетения хронической эпилептической активности.

Summary

STUDY OF PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF CHRONIC EPILEPTIC ACTIVITY AS POSSIBLE WAY TO DEVELOP PATHOGENETICALLY PROVED COMPLEX THERAPY OF CONVULSIVE SYNDROME

Vastianov R.S.

Key words: epileptic activity, kindling, determinant, convulsive syndrome, complex pathogenetic therapy.

The article represents research data obtained by authors as well as foreign data referring to the importance of study of pathophysiological mechanisms of chronic epileptic activity and the development of complex pathogenetically proved therapy of the pathology. Having taken into consideration the key points of the theory of generative, determinant and systemic mechanisms of neuropathological syndromes the authors describes the series of important statements statement as determinant, epileptic system, antiepileptic system and demonstrates the data proving the importance in modulations of functional activity of every above mentioned characteristic to develop new schemes of chronic epilepsy activity inhibition.

УДК 577.23:616.24-002:546.296:615.015

МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ РЕАЛІЗАЦІЇ ПНЕВМОПРОТЕКТОРНОГО ЕФЕКТУ РАДОНОВО-МЕДИКАМЕНТОЗНОГО КОМПЛЕКСУ

Галаченко О.О.

Клінічний санаторій «Авангард», м. Немирів, Вінницька область

Незважаючи на значний асортимент сучасних засобів фармакотерапії бронхо-легеневих патологій, їм притаманні досить виражені і побічні ефекти, що не корегуються. Створення лікувально реабілітаційних комплексів з включенням фізичного і фармакологічного факторів зумолює не тільки модуляцію терапевтичного ефекту, але і зменшення негативних реакцій. Висока пневмопротекторна активність комплексу радонових ванн і тіотриазоліна з N-ацетилцистеїном зумовленні безпосереднім політропним впливом його складових на ключові ланки патогенезу бронхо-легеневої патології, у першу чергу, на дисбаланс у системі оксиданти/антиоксиданти

Ключові слова: бронхо-легенева патологія, радонотерапія, тіотриазолін N-ацетилцистеїн

Проблема лікування і реабілітації бронхо-легеневої патології (БЛП) є однією з першочергових як у медичному, так і у соціальному аспектах [13, 26, 30]. Необхідність проведення частих повторних курсів відновлювальної терапії БЛП надає, з одного боку, підґрунтя для більш широкого застосування фізичних чинників (ФЧ) патогенетичної спрямованості, з іншого боку, повинна враховувати потребу у відповідній фармакокорекції більшості ключових ланок патогенезу БЛП, не справляючи при цьому медикаментозної небезпеки [15, 17].

З огляду на це, заслуговують на увагу радонові процедури, які справляють суттєвий самостійний вплив на різні механізми саногенезу респіраторних захворювань, що віддзеркалюється у вигляді протизапального, імуномодельюючого, гіпосенсибілізуючого, бронхо- та вазодилатуючого, репаративно-регенераторного, дефіброзуючого, помірного антиоксидантного, вегетотропного і гормонорегулюючого ефектів [7, 9, 18, 22, 35, 37, 42].

Крім самостійного впливу, ФЧ значно потенціюють дію лікарських засобів шляхом модифікації їх фармакокінетики та фармакодинаміки. В свою чергу, необхідно враховувати й те, що фармакотерапевтичні препарати здатні запобігати або зменшувати неадекватні фізіо- і бальнеореакції [14, 29]. В зв'язку з цим недоцільно розглядати ФЧ як альтернативу медикаментозної терапії, а слід використовувати обидва напрямки як взаємопов'язані невід'ємні складові єдиного фізіофармакотерапевтичного комплексу (ФФК).

Отже, з метою досягнення оптимального фізіофармакотерапевтичного ефекту на різних етапах реабілітації логічно здійснювати вплив одночасно на кілька ключових ланок патогенезу БЛП, зокрема, попереджати прояви розповсюдженої мембранопатії на тлі розбалансованого антиоксидантного профілю організму пульмонологічного хворого [1, 25].

Втім, не зважаючи на існуючий позитивний досвід радонотерапії у відновлювальному лікуванні БЛП [2, 18, 24], проблема як ізольованого, так і