

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ  
И ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

---

На правах рукописи

ШАНДРА АЛЕКСЕЙ АНТОНОВИЧ

УДК 616.853(0018):616—085(001.6)

**ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ**

(экспериментальное исследование)

14.00.16 — патологическая физиология

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

МОСКВА 1985



АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И  
ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

На правах рукописи

ШАНДРА Алексей Антонович

УДК 616.853 (0018):616-085(001.6)

ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ  
(экспериментальное исследование)

14.00.16 – патологическая физиология

А в о р е ф е р а т  
диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Москва - 1985



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

Официальные оппоненты:

- Доктор медицинских наук, профессор А.М. ГУРВИЧ
- Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент АМН СССР М.Е. ВАРТАНЯН
- Доктор медицинских наук, профессор Р.И. КРУГЛИКОВ

Ведущее учреждение - Ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт экспериментальной медицины АМН СССР

Защита диссертации состоится " " 1986 г.  
в \_\_\_\_\_ час. на заседании Специализированного Учёного совета (шифр Д 001.03.01) при Институте общей патологии и патофизиологии АМН СССР (Москва, 125315, Балтийская ул., 8)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан " " 1986 г.

Учёный секретарь Специализированного совета,  
кандидат медицинских наук

Л.Н. Скуратовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Эпилепсия представляет собой одно из наиболее распространённых заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Распространённость эпилепсии в разных странах колеблется от 6-8 до 20 случаев на 1000 населения (Доклад исследовательской группы ВОЗ, Женева, 1980). Тяжесть клинических проявлений эпилепсии, тенденция к хроническому течению, терапевтическая резистентность, значительный процент снижения трудоспособности и профессиональной пригодности среди больных эпилепсией относят это заболевание к числу психоневрологических расстройств, борьба с которыми, по определению экспертов ВОЗ, требует первоочередного внимания.

Медикаментозная терапия эпилепсии, осуществляемая с помощью синтетических фармакологических средств разных классов (барбитураты, производные гидантоина, карбамазепин, сукцинимиды, бензодиазепины и др.), согласно данным ВОЗ, позволяет получить значительное, или, реже, полное снижение эпилептических проявлений у 50-75% больных. Вместе с тем, длительное применение этих препаратов приводит к развитию многочисленных осложнений и побочных эффектов. Поэтому разработка эффективных методов профилактики и терапии эпилепсии, дающих минимальные побочные эффекты, является одной из актуальных проблем, имеющей большое медицинское, экономическое и социальное значение.

Результаты исследований последнего времени в области общей патологии нервной системы позволили нам прийти к заключению, что продуктивное и перспективное решение указанной проблемы может заключаться в создании комплексной патогенетической терапии (КПТ) эпилепсии, основанной на новых представлениях о патогенезе нейропатологических синдромов, характеризующихся функциональной гиперактивностью. Речь идёт о роли детерминантных и генераторных механизмов в развитии нейропатологических синдромов, и о том, что основой каждого синдрома является соответствующая патологическая система (ПС) (Г.Н. Крыжановский, 1976-1980; А.А. Шандра, 1977; Р.Ф. Макулькин, 1981; А.А. Шандра, Р.Ф. Макулькин, 1981). Принцип КПТ состоит в сочтенном воздействии на различные звенья ПС, лежащей в основе синдрома. Такое комплексное воздействие различными веществами на разные, патогенетически связанные звенья ПС и её детерминанту является условием, обеспечивающим потенцирование эффектов каждого из применяемых веществ и более полную ликвидацию ПС и её детерминанты.



Принцип КИТ был обоснован Г.Н.Крыжановским и разработан на модели синдрома стереотипного поведения и получил клиническую апробацию при лечении некоторых форм шизофрении (Г.Н.Крыжановский, М.Н.Алиев, 1980; Г.Н.Крыжановский, 1980; М.Н.Алиев, 1981 а, б; К.В.Москети и соавт., 1982, 1984).

Исходя из представлений о том, что судорожный синдром при эпилепсии является выражением соответствующей ПС, мы применили указанный подход для разработки КИТ эпилепсии в эксперименте. В состав КИТ было включено комбинированное воздействие различных лечебных средств: 1) синтетических фармакологических препаратов, 2) естественных метаболитных (витаминных) препаратов, 3) электростимуляции различных структур мозга, образующих антиэпилептическую систему. Для того, чтобы создать рациональную КИТ эпилепсии путём сочетанного применения указанных средств и лечебных воздействий, необходимо было прежде всего исследовать антиэпилептические эффекты каждого из этих средств, отработать оптимальные условия и режимы их применения и уточнить или выяснить механизмы их антиэпилептического действия. Следующим этапом явилось изучение антиэпилептических эффектов применяемых средств в их разных сочетаниях. Далее необходимо было определить как оптимальные варианты этих сочетаний, так и возможные нежелательные побочные эффекты и проанализировать такие побочные эффекты у ряда уже известных лечебных методов с целью их коррекции, что является обязательным условием для включения этих методов в КИТ.

Для решения проблемы относительно безопасного и эффективного длительного применения антиэпилептических средств с целью профилактики и поддерживающей терапии, были проведены исследования по изучению антиэпилептических эффектов и патогенетической терапии витаминных препаратов, применяемых в больших дозах. Витаминной терапии и ранее придавалось большое значение в лечении эпилепсии (С.А.Громов, 1964; С.П.Воробьев, 1965; В.П.Рябков, 1965; В.Г.Западнюк, 1965; К.В.Вальковский, 1971; Е.А.Захария, 1974; Т.Н.Федотенкова, 1977; П.В.Мельничук и соавт., 1977; П.М.Сарадживили, Т.Ш.Геладзе, 1977; Б.М.Рацков, Ф.А.Федоренкова, 1978; А.И.Болдырев, 1984; А.М.Коровин, 1984; O. Hansson, V. Hagberg, 1968; E. Reynolds, 1973, 1975; B. Barker, D. Bender, 1980 и др.). Особенность нашего подхода к применению этих средств заключается в том, что он основан не только на метаболитном, но и на недавно обнаруженном фармакологическом действии некоторых витаминных препаратов при их применении в больших дозах. Вопрос о таком действии этих препаратов оставался во многом спорным,

и поэтому значительная часть наших исследований была посвящена его изучению. Само же направление в целом разрабатывалось в плане КИТ.

Особое значение для разработки КИТ имеют модели эпилепсии. Они должны быть разнообразны, чтобы представлять различные формы патологии, и патогенетически адекватные тем видам эпилептической активности (ЭПА), которые имеют место у человека. Создание таких моделей составило специальную часть исследования. Их разработка была связана с изучением ряда принципиальных вопросов эпилептогенеза и образования эпилептической системы. Использование разных моделей эпилепсии позволило провести сравнительный анализ эффективности применяемых средств и методов и вывести общие закономерности реализации процессов ингибирования ЭПА.

Вся работа в целом имела особенность, диктуемую актуальностью проблемы: фундаментальные патофизиологические исследования по изучению механизмов возникновения и ликвидации различных форм эпилепсии должны быть тесно связаны с исследованиями прикладного характера по разработке рациональной КИТ эпилепсии. В случае успеха, результаты работы, помимо теоретического значения, могли бы обеспечить реальную возможность выхода в клиническую практику.

Цель и задачи исследования. Основная цель настоящей работы состояла в обосновании и экспериментальной разработке новых принципов и методов терапии эпилепсии на основании новых представлений о механизмах и патогенетической структуре различных форм эпилепсии. Достижение поставленной цели осуществлялось путем решения следующих основных задач:

1. Исследовать антиэпилептическое действие витаминных препаратов - никотинамида, пиридоксальфосфата (ПДФ),  $\alpha$ -токоферола - как нового класса антиэпилептических средств, и сочетаний этих препаратов на различных моделях эпилепсии: а) одиночные эпилептические очаги различной природы, б) многоочаговые эпилептические комплексы, в) генерализованные формы эпилептического синдрома, вызванные системным введением разных конвульсантов и г) на модели хронической эпилептизации мозга.

2. Изучить влияние и особенности эффектов синтетических фармакологических противосудорожных средств разных классов и их сочетаний с указанными витаминными препаратами - никотинамидом, ПДФ и  $\alpha$ -токоферолом - на различных моделях эпилепсии.

3. Установить возможность и условия эффективного подавления разных форм ЭПА путем 1) электростимуляции (ЭС) и 2) фармакологиче-



ской активации ряда структур мозга (заднего гипоталамуса, каудального ретикулярного ядра моста, зубчатого, фастигеального ядер и коры мозжечка), составляющих антиэпилептическую систему.

4. Выяснить эффекты сочетанного применения ЭС ядер мозжечка, диазепама, никотинамида и ПШФ на разные формы ЭпА.

5. Исследовать нейропатфизиологические механизмы хронической эпилептизации мозга на модели коразолового киндлинга и изучить на этой модели возможность предотвращения развития ЭпА и её подавления путём применения исследованных витаминных и синтетических фармакологических средств и их сочетаний.

Научная новизна исследования. Впервые на разных моделях ЭпА показано, что никотинамид в повышенных дозах оказывает выраженное антиэпилептическое действие и подавляет разные формы эпилепсии в условиях острого эксперимента. Установлено, что антиэпилептические эффекты никотинамида реализуются путём активации ГАМК-ергического тормозного контроля. Впервые показано, что никотинамид задерживает или предотвращает (в зависимости от дозы) развитие ЭпА в условиях хронической эпилептизации мозга на модели коразолового киндлинга.

На разных моделях ЭпА, в оригинальных методических условиях обнаружено, что ПШФ оказывает антиэпилептическое действие и изучены механизмы этого действия. Вместе с тем, показано, что при определённых условиях ПШФ может усиливать ЭпА. Впервые установлено, что ПШФ значительно потенцирует антиэпилептические эффекты никотинамида. Обнаружено, что антиоксидант  $\alpha$ -токоферол оказывает антиэпилептическое действие при хронической эпилептизации мозга.

Впервые установлено, что сочетанное применение никотинамида, ПШФ и  $\alpha$ -токоферола, действующих на отдельные, патогенетически связанные звенья эпилептических систем, возникающих при различных видах эпилептизации мозга, приводит к усилению антиэпилептического действия каждого препарата. Показано, что совместное применение этих препаратов позволяет получить выраженный эффект подавления эпилептического синдрома при значительном снижении доз каждого препарата. Ежедневное введение указанного комплекса витаминных препаратов приводит к повышению устойчивости животных к судорожным припадкам, вызываемым введением судорожных доз коразола.

Впервые на разных моделях эпилепсии в условиях острого эксперимента и хронической эпилептизации мозга показано, что никотин-

амид значительно усиливает антиэпилептические эффекты ряда синтетических противосудорожных препаратов: фенобарбитала, бензонала, диазепама, феназепама, карбамазепина и вальпроата натрия. Наиболее выражен эффект потенцирования антиэпилептического действия указанных и других противосудорожных препаратов отмечается в условиях их применения с комплексом витаминных препаратов (никотинамид + ПШФ +  $\alpha$ -токоферол). Установлено, что комбинированное применение указанных витаминных и противосудорожных препаратов позволяет значительно снизить дозы последних без уменьшения лечебного эффекта. Показана возможность предотвращения с помощью комплекса витаминных препаратов развития эффекта усиления ЭпА после отмены противосудорожных препаратов.

При изучении патофизиологических механизмов хронической эпилептизации мозга при коразоловом киндлинге, создаваемого путём систематического введения животным коразола в подпороговых дозах, впервые показано, что развитие эпилептизации мозга и генерализованной ЭпА в этих условиях связано с первичным формированием в гиппокампе генератора патологически усиленного возбуждения (ГПВВ), превращением структур гиппокампа в патологическую детерминанту, обуславливающую развитие эпилептической системы. Установлено, что фармакологическое или хирургическое выключение определённых структур обоих гиппокампов существенно задерживает развитие коразолового киндлинга, способствует более быстрой нормализации судорожной готовности после прекращения введения коразола и значительно редуцирует выраженность судорожных реакций.

На разных моделях ЭпА показано, что повышение функциональной активности некоторых структур мозга (каудальное ретикулярное ядро моста, задний гипоталамус, зубчатое и фастигеальное ядра и кора мозжечка) путём ЭС в определённом режиме или фармакологической активации этих структур приводит к снижению судорожной готовности и подавлению ЭпА. Полученные данные позволили применить общий принцип лечения нейропатологических синдромов путём активирования соответствующих физиологических антисистем для лечения эпилепсии. Впервые показано, что выраженность эффектов ЭС структур антиэпилептической системы зависит от мощности ЭпА, числа эпилептических очагов, их объединения в систему, активности очагов, локализации и мощности детерминантного очага, а также от параметров и режима ЭС. Впервые экспериментально показана возможность усиления лечебных эффектов ЭС ядер мозжечка путём сочетанного применения диазепама, никотинамида



и ПДФ и устранения в этих условиях нежелательных побочных эффектов ЭС. На многоочаговом эпилептическом комплексе, представляющем собой модель ПС, установлена общая закономерность ликвидации ПС под влиянием как противосудорожных препаратов, так и естественных метаболитов и при активации антисистем.

Теоретическая и практическая значимость работы. Созданные и использованные в настоящей работе новые экспериментальные модели эпилепсии защищены двумя авторскими свидетельствами "Способ моделирования многоочаговой эпилепсии" (А.С. № 943817) и "Способ моделирования эпилептиформных судорог" (А.С. № 1129646).

Обоснован и разработан в эксперименте новый принцип терапии эпилепсии - комплексная патогенетическая терапия, заключающийся в активации различных механизмов подавления ЭПА и в сочетанном ингибирующем воздействии на разные патогенетически связанные звенья эпилептической системы. Разработана практическая реализация принципа КПТ путём применения различных методов и разных средств активации тормозного ГАМК-ергического контроля и стимуляции мозговых структур, составляющих антиэпилептическую систему. Принципиально новым методом лечения эпилепсии является применение в больших дозах витаминов - никотинамида, ПДФ и  $\alpha$ -токоферола, оказывающих разные по своим механизмам прямые фармакологические эффекты подавления ЭПА. Сочетанное применение указанных витаминов, обеспечивающее комбинированную активацию разных звеньев ГАМКового и других видов нейрхимического контроля, обеспечивает потенцированный лечебный эффект. Комплексное применение указанных витаминов представляет собой новый метод лечения эпилепсии и принципиально новый, оригинальный вариант КПТ.

Теоретически обоснована и экспериментально доказана возможность комплексного применения синтетических фармакологических антиэпилептических средств и витаминных препаратов, обладающих антиэпилептическими свойствами. Показано, что сочетанное применение веществ обоих классов обеспечивает потенцирование их антиэпилептических эффектов и возможность, благодаря этому, уменьшения доз применяемых средств. Это обстоятельство имеет важное значение для проведения рациональной поддерживающей терапии с уменьшенным риском побочных эффектов. Тем самым создан новый вид КПТ эпилепсии.

В процессе разработки принципов и методов патогенетической терапии различных форм эпилепсии и создания моделей этих форм установлен ряд неизвестных ранее механизмов возникновения ЭПА, формиро-

вания эпилептической системы, роли локальной патологической детерминанты в развитии так называемой первично-генерализованной эпилепсии; показана роль структур гиппокампа как первичной патологической детерминанты в формировании готовности мозга к генерализованным судорожным приступам и в осуществлении хронической долговременной эпилептизации мозга. Результаты экспериментального исследования влияния противосудорожных и витаминных препаратов на ЭПА легли в основу разработанных нами методов диагностики и терапии эпилепсии, защищённых авторскими свидетельствами - "Способ определения эпилептогенного очага" (А.С. № 1152567) и "Способ лечения судорожного синдрома" (А.С. № 1152591). И использованные в работе подходы к разработке способов терапии эпилепсии могут быть применены для разработки терапии и других форм патологии ЦНС, характеризующейся гиперактивностью систем, в основе которых лежат ПДУВ.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на: XI Всесоюзной конференции молодых нейрохирургов (Суздаль, 1978), Всесоюзной конференции по теоретическим основам оптимизации диагностики и лечения болезней нервной системы (Ленинград, 1978), III Международном конгрессе патофизиологов (Варна, 1978), II Республиканской конференции молодых учёных медиков УССР (Львов, 1979), Конференции молодых учёных Одесского медицинского института (Одесса, 1981, 1983, 1984 гг.), совместном заседании Одесского отделения научных обществ патофизиологов и физиологов (Одесса, 1980, 1983), Всесоюзной конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения академика А.А.Богомольца (Киев, 1981), Республиканской конференции "Биохимия - медицине" (Одесса, 1981), I Всесоюзном симпозиуме "Системно-антисистемная регуляция в норме и патологии" (Киев, 1983), III Всесоюзном съезде патофизиологов (Тбилиси, 1982), II Международном симпозиуме "Нейрофизиологические механизмы эпилепсии" (Тбилиси, 1982), XV съезде Всесоюзного физиологического общества им. И.П.Павлова (Баку, 1983), У конференции патофизиологов Закавказья (Баку, 1983), IX Всесоюзной конференции по биохимии нервной системы (Ереван, 1983), Всесоюзном симпозиуме "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты" (Тарту, 1983), Всесоюзном симпозиуме "Стресс, адаптация и функциональные нарушения" (Кишинёв, 1984), советско-итальянском симпозиуме по эпилепсии и демиелинизирующим заболеваниям (Ленинград, 1984), XXVII Сессии по проблемам высшей нервной деятельности (Ленинград, 1984), Всесоюзной конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения академика И.С.Бериташвили (Тбилиси, 1985), межлабораторной конференции НИИ об-



щей патологии и патофизиологии АМН СССР (Москва, 1985), П Международном симпозиуме по функциональной нейрохирургии (Тбилиси, 1985).

Данная работа вошла в цикл исследований, удостоенных премии Ленинского комсомола 1980 г.

Внедрение. Результаты работы внедрены: в практику экспериментальных исследований лаборатории общей патологии нервной системы НИИ общей патологии и патофизиологии АМН СССР, кафедр патофизиологии Одесского медицинского института им. Н.И. Пирогова, лабораторий фармакологии и тканевых препаратов Института глазных болезней им. В.П.Филатова, в центральной научно-исследовательской лаборатории Харьковского медицинского института, в клиническую практику в Калининской областной психиатрической больнице, клинике нейрохирургии Одесского медицинского института им. Н.И.Пирогова. Полученные в диссертации результаты используются в лекционных курсах на кафедрах патофизиологии Одесского, Полтавского, Запорожского, Черновицкого медицинских институтов, кафедре психиатрии Одесского медицинского института. Отдельные результаты работы вошли в книгу Г.Н.Крыжановского "Детерминантные структуры в патологии нервной системы" (М., Медицина, 1980).

Объем и структура диссертации. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания методик исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов. Общий объем диссертации составляет 293 страницы машинописи. Фактические данные сведены в 28 таблиц и иллюстрированы 82 рисунками. Указатель литературы включает 803 источника, из них 571 - иностранных.

#### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Исследования выполнены в условиях острого, полухронического и хронического эксперимента на 236 кошках, 279 белых беспородных крысах, 1200 беспородных белых мышках, линейных мышках BALB/c и мышках-гибридах F<sub>1</sub> (СВА х С57/BL/6). Опыты проведены на трех основных группах экспериментальных моделей эпилепсии. Первая группа включала модели моно- и многоочаговой эпилепсии, вторая группа - модели генерализованных судорожных припадков и третья модель - хронической нарастающей эпилептизации. Для создания очагов ЭПА и их комплексов использовали вещества с разными механизмами судорожного действия (стрихнин, пенициллин и ацетилхолин). Одиночные очаги ЭПА создавали в различных отделах коры головного мозга кошек или крыс с помощью аппликации кусочков фильтроваль-

ной бумаги (2x2 мм), смоченных в 0,1-0,5% растворе стрихнина, 16000-20000 ед/мл натриевой соли пенициллина или 5% растворе ацетилхолина после обработки участков коры 0,5% раствором прозерина. Более мощные одиночные очаги создавали аппликацией 1% стрихнина и 40000-50000 ед/мл пенициллина. Определяли продолжительность латентного периода появления эпилептических разрядов в очагах, амплитудно-частотные характеристики и продолжительность существования очагов.

Многоочаговый эпилептический комплекс создавали путём аппликации на разные участки неокортекса кусочков фильтровальной бумаги (2x2 мм), смоченных растворами конвульсантов. Вначале формировали относительно более слабые очаги с помощью нанесения 0,05-0,5% растворов стрихнина или пенициллина (16000-20000 ед/мл). После появления ЭПА бумажки с конвульсантами удаляли. Контрольные эксперименты показали, что сформированные таким образом очаги продолжали генерировать асинхронные и независимые друг от друга разряды в течение 10-30 мин., а затем эпилептические разряды уменьшались и исчезали. Создание в этих условиях более мощного очага путём аппликации 3% раствора или кристаллика стрихнина на одну из зон неокортекса приводило к увеличению амплитуды и частоты разрядов в других очагах. Наряду с возрастанием мощности ЭПА наблюдалась синхронизация разрядов в соответствии с активностью вновь созданного очага. Таким образом, возникал единый многоочаговый эпилептический комплекс, характер активности которого определялся активностью наиболее мощного очага, играющего роль детерминантного. Контрольные наблюдения показали, что такие многоочаговые комплексы продолжали генерировать мощные синхронные эпилептические разряды с частотой следования около 1 в с в течение 40-50 мин, а затем амплитуда и частота разрядов уменьшались, комплекс распадался. Для повышения эффективности образования эпилептических комплексов использовали также разработанную нами модификацию способа (А.С. № 943817).

Генерализованные судороги вызывали с помощью системного введения коразола, стрихнина, пикротоксина, тиосемикарбазида и бикикулина. Клонические коразоловые судороги вызывали путём подкожного введения коразола в дозе 60-70 мг/кг, клонико-тонические судороги - в дозе 80-100 мг/кг. Остальные конвульсанты вводили в следующих дозах: бикикулин - 3,5-4 мг/кг, пикротоксин - 3,5-4,5 мг/кг, стрихнин - 1,5-2,0 мг/кг, тиосемикарбазид - 15-25 мг/кг. Наблюдаемые эффекты конвульсантов регистрировались визуально в течение 2 часов после введения тиосемикарбазида и 30 мин. после инъекций других конвуль-



сантов. Интенсивность судорог оценивали в баллах, используя оценку признаков, описанную Е.А.Захария (1974). Определяли также число животных с клоническими и тоническими судорогами, латентные периоды первых судорожных проявлений, выраженных (падение животных на бок) и максимального проявления судорог, частоту клонических судорог и тонических экстензий, продолжительность жизни и летальность. Животным контрольных групп вводили такой же объём физиологического раствора.

Для разработки рациональной терапии эпилепсии важным условием её апробации является использование моделей эпилептогенеза, воспроизводящих состояние, близкое к хронической эпилептизации. Одной из таких моделей является разработанный нами метод фармакологического киндлинга с помощью коразола. Особенность предлагаемой модели киндлинга заключается в том, что многократное введение подпороговых доз коразола, т.е. доз, не вызывающих судорожных припадков при однократном введении, приводит к повышению чувствительности к эпилептогену и развитию судорожных реакций. Опыты проводились на мышах и крысах. Киндлинг вызывали путём внутрибрюшинного или подкожного введения коразола в дозе 30 мг/кг ежедневно в одних и тех же условиях. После инъекции коразола животных помещали в стеклянную камеру и наблюдали в течение 30-40 мин. Поведенческие судороги выражали в баллах. Определяли также латентные периоды возникновения судорог, количество клонических судорог, их продолжительность. У крыс и мышей хроническое введение коразола (30 мг/кг) вызывало появление миоклонических вздрагиваний головы и отдельных мышц туловища, затем клонических и клонико-тонических судорог с падением животного на бок и экстензией конечностей. У всех животных контрольной группы судорожные реакции отсутствовали.

Определение судорожного порога показало, что при развившемся коразоловым киндлинге отмечается повышение чувствительности не только к действию коразола, но и некоторых других антагонистов ГАМК (пикротоксину, бикукулину, тиосемикарбазиду). Чувствительность животных к стрихнину не изменялась. Важной особенностью киндлинговой модели ЭПА является тот факт, что возникшее состояние повышенной судорожной готовности к действию коразола сохраняется длительно после прекращения введения эпилептогена. В наших опытах на крысах повышение чувствительности к коразолу отмечалось после 6-месячного перерыва между инъекциями коразола.

Исследование электрической активности срезов гиппокампа<sup>х</sup> начинали не ранее, чем через неделю после последнего введения коразола - на фоне развившегося киндлинга, проявлявшегося в виде поведенческих судорог после введения подпороговой дозы коразола. Для регистрации активности срезов гиппокампа применяли методику, описанную В.С.Воробьевым, В.Г.Скребицким (1981). Опыты начинали с исследования изменения вызванных потенциалов под влиянием постепенно нарастающего стимулирующего тока (от 2 до 50 мкА). С этой целью применяли серии различных стимулов (3 стимула в серии, частота 0,3 Гц, интервал между сериями 10 с). Затем параметры стимуляции подбирали таким образом, чтобы вызвать появление одного популяционного спайка, амплитуда которого оставалась бы неизменной в течение нескольких серий контрольных тестирований (частота стимуляции 0,1 Гц, 10 импульсов в серии, интервал между сериями 5 минут). Вторым этапом исследования было определение характера изменения фокальных ответов на действие эпилептогенов. С этой целью в омывающий раствор подавали растворы коразола ( $10^{-4}$ М), пенициллина (100 и 1000 ед/мл), диазепама ( $10^{-5}$ М), коразола ( $10^{-4}$ М) с диазепамом ( $10^{-5}$ М), пенициллина (1000 ед/мл) с диазепамом ( $10^{-5}$ М).

Стереотаксическое вживление электродов в разные структуры мозга проводилось в соответствии с атласами (F.Reinoso-Suarez, 1961; J.König, R.Klippel, 1963; E.Fifkova, J.Marsala, 1968) с помощью аппарата Ковача типа МВ 4101, а также СЭЖ-3. Для регистрации биоэлектрической активности подкорковых структур использовали нихромовую или константановую проволоку в лаковой изоляции с диаметром кончика 100 мкм. Для ЭС биполярные электроды также изготавливали из нихромовой изолированной проволоки диаметром 100 мкм с расстоянием между кончиками электродов 0,5-1,0 мм. Отведение потенциалов от коры больших полушарий осуществляли с помощью шариковых электродов, контактирующих с корой через хлопчатобумажные нити, смоченные физиологическим раствором. Применяли моно- и биполярное отведение. Запись биопотенциалов осуществляли на электроэнцефалографе 4-ЭЭГ-3. ЭС различных мозговых структур производили с помощью генератора импульсов ЭСУ-1 с радиочастотным выходом. Для химической стимуляции некоторых структур мозга применяли каиновую кислоту, которую вводили с помощью специальных канюль собственной конструкции и микрома-

<sup>х</sup> Эти исследования проведены в лаборатории функциональной синаптологии НИИ мозга ВНИЦ психического здоровья АМН СССР совместно с профессором В.Г.Скребицким и научным сотрудником С.Л.Булдаковой.



нипулятора. По завершении экспериментов производили морфологическую верификацию положения кончиков стимулирующих и регистрирующих электродов, а у животных с разрушениями структур мозга определяли локализацию и объём повреждения мозга.

Все полученные результаты обрабатывали с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях непараметрических и вариационных методов статистического анализа (Д.Сепетлиев, 1969; Е.В.Гублер, А.А.Генкин, 1973; А.И.Венчиков, 1973; И.П.Ашмарин и соавт., 1975).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

##### I. Исследование механизмов антиэпилептического действия никотинамида, пиридоксальфосфата, $\alpha$ -токоферола и их сочетаний.

I.1. Эффекты никотинамида, I.1.1. Влияние никотинамида на одиночный очаг ЭпА. Внутривенное введение никотинамида (50 мг/кг) на высоте генерации максимальных эпилептических разрядов, вызванных аппликацией 1% стрихнина на кору мозга кошек, вызывало через 5-10 мин значительное уменьшение амплитуды и частоты разрядов в очаге. В последующие 12-18 мин происходило дальнейшее снижение уровня ЭпА и её подавление. Таким образом, общая продолжительность существования эпилептического очага была значительно меньшей ( $P < 0,05$ ) по сравнению с контрольными наблюдениями без применения никотинамида (30-50 мин). Никотинамид (50-300 мг/кг) не оказывал существенного влияния на ЭпА, вызванную аппликацией 1% пенициллина на кору головного мозга. Вместе с тем, препарат подавлял ЭпА, индуцированную более слабыми растворами пенициллина (0,5% раствор). Никотинамид в дозе 500 мг/кг оказывал выраженное антиэпилептическое действие в отношении очагов ЭпА, вызванных аппликацией 5% ацетилхолина и 0,5% прозерина. При этом в первую очередь подавлялись судорожные разряды последствия, а затем спайковые разряды. Никотинамид вызывал статистически достоверное сокращение продолжительности существования ацетилхолиновых очагов ЭпА в сравнении с контрольными опытами ( $P < 0,01$ ).

I.1.2. Влияние никотинамида на эпилептический комплекс. Введение никотинамида (50 мг/кг) на стадии максимально устойчивой синхронной ЭпА очагов комплекса вызывало подавление эпилептических разрядов. В первую очередь угнетались разряды в очаге, наиболее далеко расположенном от детерминантного очага, а также в другом зависимом

очаге. В детерминантном очаге в этот период характер ЭпА не претерпевал существенных изменений. В дальнейшем (через 13-25 мин после введения никотинамида) ЭпА исчезала во всех зависимых и в детерминантных очагах. В тех случаях, если один из очагов не входил в комплекс и продолжал работать самостоятельно, после введения никотинамида он подавлялся в первую очередь и притом полностью. Эффект подавления комплекса очагов под влиянием никотинамида зависел от дозы последнего: чем большей была доза препарата, тем быстрее возникало полное подавление комплекса, в том числе и детерминантного очага. При применении больших доз (500-800 мг/кг) полный ингибирующий эффект возникал уже через несколько минут. Таким образом, изложенные данные свидетельствуют о том, что никотинамид, введенный внутривенно, подавляет ЭпА как в одиночном очаге, так и в очагах, объединённых в комплекс под влиянием детерминантного очага. Комплекс эпилептических очагов в значительно большей степени резистентен по отношению к антиэпилептическому действию никотинамида в сравнении с одиночными очагами ЭпА. Выраженность противоэпилептических эффектов никотинамида зависит от дозы препарата, мощности ЭпА и вида нарушения тормозных механизмов. Этот факт соответствует результатам В.Н.Графовой, Е.И.Даниловой, Г.Н.Крыжановского (1979), показавших, что антиэпилептические вещества по-разному эффективны в отношении ППУВ, вызванных разными конвульсантами.

I.1.3. Влияние никотинамида на генерализованную ЭпА разной природы. Никотинамид (250-500 мг/кг), введенный за 15-20 мин до коразола (80 мг/кг), вызывал высокостойкое ( $P < 0,001$ ) увеличение латентного периода первых судорожных проявлений и задерживал развитие генерализованного клонико-тонического припадка. В этих дозах никотинамид не влиял существенно на тяжесть припадка и летальность. Увеличение дозы препарата до 1000 мг/кг вызывало по сравнению с контролем возрастание латентного периода первых судорожных проявлений более чем в 4 раза. У большинства животных генерализованные припадки при этом отсутствовали, а отмечались только единичные судорожные вздрагивания. Средняя тяжесть судорог составляла  $1,4 \pm 0,1$  балла ( $P < 0,001$ ). В указанной дозе препарат почти полностью предотвращал гибель животных. Наиболее выраженный антиэпилептический эффект отмечался через 15 мин после введения препарата. Никотинамид (250-1000 мг/кг), введенный за 15 мин до бикукулина (3,5 мг/кг), у 25% животных полностью предотвращал возникновение судорог и существенно уменьшал интенсивность судорожных реакций и летальность у остальных



животных. Выраженность противосудорожных эффектов никотиамида по указанным показателям судорожных реакций была примерно одинаковой в дозах 250, 500 и 1000 мг/кг. Никотиамид в дозе 250 мг/кг, введенный за 10 мин до пикротоксина (4,0 мг/кг), незначительно уменьшал интенсивность судорожных проявлений. Увеличение дозы препарата (500 и 1000 мг/кг) предотвращало возникновение судорог у части животных и значительно уменьшало их интенсивность у остальных животных.

Задачей данной серии опытов было исследование влияния никотиамида на судороги, вызванные смертельной дозой тиосемикарбазида (20,0 мг/кг). Учитывая продолжительный латентный период действия тиосемикарбазида, никотиамид вводили через 30 мин после инъекции конвульсанта. Никотиамид в дозах 500 и 1000 мг/кг вызывал только достоверное увеличение латентного периода первых судорожных проявлений и продолжительности жизни животных, затравленных тиосемикарбазидом, и существенно не влиял на их тяжесть и летальность. В следующей серии опытов было изучено влияние никотиамида на судорожные реакции, вызванные стрихнином. Введение никотиамида за 15 мин до стрихнина (1,5 мг/кг) значительно увеличивало латентный период первых судорожных проявлений и продолжительность жизни животных, затравленных стрихнином. Никотиамид не влиял на выраженность судорожных реакций и летальность. Таким образом, исследования показали, что никотиамид в повышенных дозах проявляет антиэпилептическое действие не только в отношении очагов ЭпА, и их комплексов, но и генерализованных судорог. Эти результаты согласуются с данными M. Maitre et al., (1974), показавших антиэпилептический эффект никотиамида в отношении аудиогенных судорог и результатами H. Möhler et al.,

(1979) о способности никотиамида защищать мышей от судорог, вызванных с помощью ингибитора ГАМК-3-меркаптопропионовой кислоты. В этом плане представляют значительный интерес данные И. П. Лапина (1981), который показал, что никотиамид оказывает более выраженный эффект по сравнению с диазепамом против кинурениновых судорог, чем против судорог, вызванных коразолом.

1.2. Эффекты ПЛФ. Исходя из данных о важной роли уровня ГАМК в генезе ЭпА и регуляции судорожной готовности, а также ключевой роли ПЛФ в синтезе ГАМК, были проведены опыты по изучению влияния ПЛФ на разные формы ЭпА. 1.2.1. Влияние ПЛФ на одиночный очаг ЭпА. Внутривенное введение ПЛФ (10 мг/кг), произведенное сразу после удаления

бумажки со стрихнином, вызывало уже через 3-6 мин значительное уменьшение частоты эпилептических разрядов в очаге. В последующие 8-17 мин наблюдалось дальнейшее снижение уровня ЭпА и её исчезновение. В условиях создания более мощного очага ЭпА с помощью концентрированных растворов стрихнина или при увеличении продолжительности его аппликации ПЛФ не оказывал выраженного влияния на активность такого очага либо вызывал кратковременное (в течение 1-4 мин) снижение амплитуды и частоты разрядов с последующим восстановлением ЭпА до исходного уровня. В отдельной группе опытов исследовали влияние ПЛФ на пенициллиновый очаг и сравнивали его с влиянием на очаг стрихниновой активности. Введение ПЛФ вызывало через 2-3 мин резкое уменьшение амплитуды и особенно частоты эпилептических разрядов в очагах. Более выраженное снижение уровня ЭпА наблюдалось в пенициллиновом очаге. В последующие 4-5 мин ЭпА в пенициллиновом очаге исчезала, но сохранялась в стрихниновом очаге. В последнем она исчезала через 12-14 мин после введения препарата. Опыты с изменением локализации в коре головного мозга пенициллинового и стрихнинового очагов показали, что скорость возникновения эффектов подавления очагов под влиянием ПЛФ не зависит от их расположения в тех или иных зонах неокортекса, а зависит от природы нарушения тормозных механизмов в очагах.

1.2.2. Влияние ПЛФ на эпилептический комплекс. Эпилептический комплекс создавали аппликацией разной концентрации растворов пенициллина. Опыты показали, что через несколько минут после введения ПЛФ (10 мг/кг) во всех очагах комплекса обнаруживалось резкое уменьшение уровня ЭпА. В последующем ЭпА исчезала во всех очагах комплекса, причём в уже известной последовательности: вначале в очаге, наиболее отдалённом от детерминантного, затем в других зависимых очагах и в детерминантном.

1.2.3. Влияние ПЛФ на генерализованную ЭпА разной природы. Введение ПЛФ в дозах 10-50 мг/кг за 20 мин до коразола вызывало достоверное увеличение латентного периода первых судорожных проявлений, снижение тяжести судорог и уменьшение летальности. При введении больших доз ПЛФ (100-200 мг/кг) наблюдалось сокращение периода развития общих судорог, возрастала их тяжесть и летальность. ПЛФ в дозе 500 мг/кг вызывал появление тремора и вздрагиваний у мышей без введения коразола. Введение ПЛФ в дозах 10 мг/кг и 20 мг/кг за 15 мин до инъекции пикротоксина (4,0 мг/кг) вызывало достоверное возрастание



латентного периода первых судорожных проявлений и общих судорог, снижение интенсивности судорожных реакций и незначительное уменьшение летальности. Опыты показали также, что ПДФ в дозах 10 мг/кг и 20 мг/кг, введенный за 25 мин до стрихнина (1,5 мг/кг), вызывал достоверное увеличение латентного периода судорог и возрастание продолжительности жизни животных, затравленных стрихнином до  $6,6 \pm 0,3$  мин, что достоверно больше по сравнению с контролем ( $5,1 \pm 0,3$  мин  $P < 0,001$ ). ПДФ не оказывал существенного влияния на тяжесть судорожных припадков и летальность. ПДФ, введенный за 25 мин до инъекции бикикулина (3,5 мг/кг), не оказывал существенного влияния ни на латентный период, ни на тяжесть судорожных припадков. Опыты показали, что ПДФ в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг полностью предотвращал судороги у 50-75% животных, затравленных тиосемикарбазидом (20 мг/кг). У остальных животных отмечались незначительные вздрагивания и слабые клонические судороги.

Таким образом, проведенные исследования показали, что ПДФ оказывает противосудорожное действие на моделях генерализованной ЭПА разной природы. Выраженность эффектов ПДФ зависела от дозы препарата, механизмов развития и тяжести судорожных припадков.

1.3. Эффекты  $\alpha$ -токоферола на ЭПА, вызванную коразолом. Эксперименты показали, что введение естественного антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола (100 мг/кг) за 12-20 ч до коразола (90 мг/кг) вызывало возрастание латентного периода первых судорожных проявлений с  $46,5 \pm 2,3$  с в контроле до  $76,4 \pm 2,4$  с в опытной группе ( $P < 0,001$ ), снижение интенсивности судорожных реакций с  $3,8 \pm 0,1$  балла в контроле до  $3,5 \pm 0,1$  балла в опытной группе ( $P < 0,05$ ) и летальности с 80% до 50%.

1.4. Влияние никотинамида, ПДФ и  $\alpha$ -токоферола на ЭПА при совместном введении. Изложенные выше особенности антиэпилептического действия никотинамида и ПДФ сделали естественным их сочетанное применение. В этом случае действие препаратов охватывает оба описанных звена реализации контроля ГАМК: активизацию рецепторов ГАМК посредством активации бензодиазепиновых рецепторов (эффект никотинамида) и усиление синтеза ГАМК в области его недостаточности (эффект ПДФ), что могло приводить к усилению антиэпилептического действия каждого препарата. В настоящей серии опытов было изучено влияние комбинированного применения никотинамида и ПДФ на комплекс очагов, созданных с помощью стрихнина и пенициллина. Введение никотинамида (250 мг/кг) и ПДФ (15 мг/кг) вызывало уже через 3-6 мин резкое сни-

жение и подавление ЭПА во всех зависимых очагах; в детерминантном очаге в этот период сохранялись спайковые потенциалы значительной амплитуды. В последующие 10-15 мин частота и амплитуда разрядов в этом очаге значительно уменьшились, а затем ЭПА полностью исчезала. Комплекс эпилептических очагов, созданных с помощью пенициллина, под влиянием никотинамида (200 мг/кг) и ПДФ (7 мг/кг) полностью подавлялся в той же последовательности. Через 20-30 мин после введения препаратов ЭПА была подавлена во всех очагах. Таким образом, при сочетанном введении никотинамида и ПДФ наблюдается более выраженное антиэпилептическое действие, чем при раздельном применении препаратов. При этом подавляются такие виды ЭПА, которые относительно резистентны к тому или иному препарату в отдельности.

Задачей данной серии экспериментов было изучение влияния комбинированного применения никотинамида и ПДФ на генерализованную ЭПА, вызванную введением коразола (80 мг/кг). Сочетанное применение никотинамида (350 мг/кг) и ПДФ (10 мг/кг) приводило к более выраженному увеличению латентного периода судорог, чем при раздельном введении каждого препарата, однако тяжесть судорог и летальность существенно не изменялись. При сочетанном применении больших доз никотинамида (500 мг/кг) и ПДФ (15 мг/кг) наблюдалось возрастание латентного периода, значительное ( $P < 0,05$ ) снижение тяжести судорожных припадков и летальности. При добавлении к никотинамиду и ПДФ антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола отмечалась тенденция к усилению антиэпилептических эффектов препаратов. В отдельной серии экспериментов исследовали влияние ежедневного введения комплекса витаминных препаратов на выраженность судорожных припадков, вызванных коразолом. Опыты показали, что уже через 3 дня после ежедневного введения никотинамида (400 мг/кг), ПДФ (20 мг/кг) и  $\alpha$ -токоферола (100 мг/кг) отмечалось высокодостоверное ( $P < 0,001$ ) увеличение латентного периода первых судорожных проявлений и общих судорог, а также снижение тяжести судорог, вызванных подкожным введением коразола (60 мг/кг). При введении на протяжении 3 дней тех же препаратов в 3 раза уменьшенных дозах (соответственно 150, 7 и 30 мг/кг) существенных противосудорожных эффектов не наблюдалось. На модели клонико-тонических судорожных припадков, вызванных коразолом (80 мг/кг), 3-дневное введение витаминных препаратов приводило только к достоверному увеличению латентного периода первых судорожных проявлений и не влияло существенно на их тяжесть и летальность. Однако, если за 1 ч до судорог животным предварительно вводили никотинамид и ПДФ в



полных дозах, то наряду с дальнейшим возрастанием латентного периода судорог отмечалось выраженное снижение их тяжести и летальности среди животных. У животных, получавших на протяжении 10 дней витаминные препараты в полных дозах, отмечалось отчетливое возрастание устойчивости к клоническим судорогам, вызванным введением коразола (60 мг/кг). Так, у 1/3 животных тяжесть судорог значительно ( $P < 0,001$ ) уменьшилась. 10-дневное введение витаминных препаратов в уменьшенных втрое дозах также приводило к значительной задержке клонических судорог, возрастанию периода, предшествующего их максимальному развитию и снижению выраженности судорожного приступа, однако, число животных с судорогами при этом существенно не уменьшалось. Заметно изменилась выраженность клонико-тонических судорог у животных, получавших на протяжении 10 дней витаминные препараты в полных дозах: отмечалось значительное снижение тяжести судорожного припадка и более чем в 2 раза уменьшалась летальность. Таким образом, исследование показали, что комплекс никотинамид + ПДФ +  $\alpha$ -токоферол обладает выраженной антиэпилептической активностью. Последняя проявлялась в отношении общих судорог и при использовании указанных веществ в дозах, меньших, чем при раздельном применении. Увеличение продолжительности приема перечисленных выше препаратов приводило к усилению по ряду показателей их антиэпилептического эффекта. Предлагаемое сочетанное применение указанных средств составляет основу КИТ. В данном случае эта терапия направлена на подавление ПЛУВ путём активизации ГАМК-ергического контроля и стабилизацию нейрональных мембран.

## 2. Разработка методов патогенетической терапии эпилепсии при помощи противосудорожных средств и их сочетаний с витаминными препаратами.

2.1. Влияние фенобарбитала и диазепама на очаг ЭпА и эпилептический комплекс. Введение фенобарбитала (5 мг/кг) вызывало уменьшение амплитуды и частоты разрядов в стрихниновом очаге и достоверное ( $P < 0,05$ ) уменьшение продолжительности существования очагов. Применение фенобарбитала (5 мг/кг) в сочетании с никотинамидом (250 мг/кг) и ПДФ (10 мг/кг) оказывало более выраженный антиэпилептический эффект по сравнению с раздельным применением препаратов. Общая продолжительность существования эпилептических очагов при этом составляла 23-37 мин, что достоверно меньше ( $P < 0,001$ ) длительности существования очагов в условиях применения одного фенобарбитала. Систем-

ное введение диазепама (1-3 мг/кг) на фоне устойчивой ЭпА очагов комплекса вызывало уменьшение амплитуды и частоты эпилептических разрядов в очагах, нарушение синхронности возникновения ЭпА. Подавление ЭпА вначале было более выражено в участках неокортекса, интантных от стрихнина, где регистрировалась наведенная из детерминантного очага ЭпА. Затем подавлялись разряды в очагах, наиболее отдалённых от детерминантного, и менее - в очаге, ближайшем к детерминантному. На стадии, когда ЭпА была подавлена во всех зависимых очагах, в детерминантном очаге она ещё сохранялась. Для подавления ЭпА в детерминантном очаге требовалось повторное введение диазепама. Степень выраженности и скорость возникновения эффектов подавления ЭпА варьировали в зависимости от мощности очагов, расстояния между ними, их локализации в различных корковых зонах, дозы диазепама и индивидуальной чувствительности животного к препарату. Общая длительность существования эпилептического комплекса в условиях введения диазепама (3 мг/кг) составляла 10-15 мин. Введение диазепама в дозе 1 мг/кг совместно с никотинамидом (150 мг/кг) и ПДФ (5 мг/кг) оказывало такой же антиэпилептический эффект, как и при использовании в три раза большей дозы диазепама. Опыты показали также, что при сочетанном применении диазепама, никотинамида и ПДФ более полно подавляются оба вида ЭпА: иктальные и интериктальные разряды. Разрабатывая вопрос о комплексном применении никотинамида с диазепамом, мы продолжили исследования особенностей его действия с целью отработки оптимальных схем и изучения возможности его использования для определения детерминантного очага. Известна та сложность, которая возникает в клинике при дифференциальной диагностике ведущего, детерминантного эпилептического очага при многоочаговой эпилепсии (А.П.Ромоданов и соавт., 1974; Н.П.Бехтерева и соавт., 1978; П.М.Сараджишвили и соавт., 1981; А.Г.Земская и соавт., 1985 и др.). Обнаруженная нами закономерность распада эпилептического комплекса под влиянием различных ингибирующих воздействий как ПС послужила основой для разработки совместно с руководителем клиники нейрохирургии Одесского медицинского института им.Н.И.Пирогова профессором А.П.Королем "Способа определения эпилептогенного очага" (А.С. № 1152567). Предложенный способ позволяет дифференцированно выявлять детерминантный, вторичные зависимые и независимые эпилептические очаги при многоочаговой эпилепсии.

2.2. Влияние диазепама и его сочетаний с никотинамидом на генерализованную ЭпА разной природы. Задачей настоящей серии экспериментов было изучение влияния диазепама и его сочетаний с никотинамидом



на моделях генерализованных судорог, вызванных веществами, нарушающими разные звенья ГАМК-ергического тормозного контроля. Опыты показали, что никотинамид (250 мг/кг) не оказывал влияния на число животных с судорогами, вызванными коразолом (100 мг/кг) и летальность. Диазепам (0,2-0,6 мг/кг) предупреждал судороги и уменьшал летальность, причём эффект зависел от дозы препарата. Указанные эффекты диазепама усиливались при его применении в сочетании с никотинамидом. Последний значительно усиливал способность диазепама уменьшать число животных с тоническими судорогами и их гибель и существенно не влиял на предотвращение клонических судорог. ЭД<sub>50</sub> диазепама при его сочетанном применении с никотинамидом была достоверно меньшей, чем в случае введения одного диазепама, только в отношении тонических судорог.

Никотинамид (250 мг/кг) существенно уменьшал летальность и не влиял на число животных с судорогами, вызванными пикротоксином (3,5 мг/кг). Диазепам в дозах 0,4-1,6 мг/кг предотвращал судороги и уменьшал летальность. При сочетанном введении диазепама и никотинамида противосудорожный эффект значительно усиливался по сравнению с раздельным применением препаратов. Статистически достоверное снижение ЭД<sub>50</sub> диазепама при его сочетании с никотинамидом наблюдалось в отношении как клонических, так и тонических судорог. Так же, как и в предыдущей серии опытов никотинамид (250 мг/кг) значительно уменьшал число животных с судорогами и вдвое снижал летальность среди животных, затравленных биккулином (3,5 мг/кг). Диазепам в дозах 0,6-0,8 мг/кг уменьшал летальность и предотвращал судороги. При сочетанном введении диазепама и никотинамида достоверное уменьшение ЭД<sub>50</sub> диазепама отмечалось только в отношении тонических судорог. Никотинамид в дозе 250 мг/кг существенно не влиял на тяжесть судорог и летальность среди животных, затравленных тиосемикарбазидом (15 мг/кг). Диазепам в дозах 0,6 и 0,8 мг/кг уменьшал число животных с судорогами и гибель мышей. Противосудорожное действие диазепама значительно усиливалось при его совместном применении с никотинамидом. ЭД<sub>50</sub> диазепама была достоверно меньшей в отношении клонических и тонических судорог в случае его применения с никотинамидом.

Таким образом, проведенные исследования подтвердили исходную предпосылку о том, что противосудорожные эффекты никотинамида, являющегося возможным эндогенным лигандом бензодиазепиновых рецепторов, и диазепама, также реализующего эффекты через систему ГАМК-

бензодиазепинового рецепторного комплекса, должны были бы суммироваться при совместном применении. Поскольку никотинамид усиливал противосудорожное действие диазепама на всех использованных моделях, можно предположить участие в реализации его антиэпилептических эффектов ГАМК-ергической системы. Так как никотинамид в примененной дозе (250 мг/кг) был эффективным только при судорогах, вызванных биккулином, блокирующим рецепторы ГАМК, можно предположить, что его противосудорожные эффекты обусловлены конкуренцией за участки связывания с ГАМК-бензодиазепиновым рецепторным комплексом.

2.3. Влияние некоторых противосудорожных и витаминных препаратов на генерализованные припадки, вызванные коразолом. Введение за 1 ч до применения коразола (100 мг/кг) бензонала (30 мг/кг) задерживало развитие припадков, значительно снижало их тяжесть и более, чем в три раза уменьшало летальность. Бензонал в дозе 60 мг/кг полностью предотвращал смертельные судорожные припадки. При сочетанном применении бензонала и никотинамида отмечался более выраженный противосудорожный эффект бензонала. Введение ПЛФ (10 мг/кг) совместно с бензоналом (30 мг/кг) не приводило к существенному изменению противосудорожного эффекта бензонала.

Дифенилгидантоин (50 мг/кг), введенный за 1 ч до коразола уменьшал интенсивность судорожных припадков и летальность. Применение дифенилгидантоина в сочетании с никотинамидом или ПЛФ существенно не влияло на противосудорожное действие препарата.

Введение за 1 ч до коразола карбамазепина (50 мг/кг) не предотвращало возникновение клонических судорог, однако существенно уменьшало число животных с тоническими судорогами, тяжесть судорожных припадков и почти в 2 раза снижало летальность. Сочетанное применение карбамазепина и никотинамида защищало более 70% животных от тонических судорог, приводило к достоверному снижению тяжести судорог и летальности по сравнению с эффектами одного карбамазепина. Противосудорожные эффекты последнего усиливались также при его применении в сочетании с ПЛФ. В этих условиях усиливалась способность карбамазепина уменьшать число животных с тоническими судорогами и летальность. При совместном применении карбамазепина, никотинамида, ПЛФ и  $\alpha$ -токоферола отмечалось дальнейшее снижение выраженности судорожных припадков и летальности.

Вальпроат натрия (200 мг/кг), введенный за 1 ч до коразола значительно уменьшал число животных с тоническими судорогами, выраженность последних и летальность. При сочетанном введении вальпроата



натрия и никотинамида отмечалось значительное снижение тяжести судорог и летальности по сравнению с эффектами одного вальпроата натрия. ПШФ (10 мг/кг) также усиливал противосудорожные эффекты препарата. Введение вальпроата натрия совместно с никотинамидом, ПШФ и  $\alpha$ -токоферолом вызывало более выраженный противосудорожный эффект, чем в условиях раздельного применения препаратов: значительно уменьшалось число животных с тоническими судорогами, тяжесть судорожных припадков и число погибших животных.

Введение за 1 ч до применения коразола фенobarбитала (10 мг/кг) вызывало увеличение латентного периода первых судорожных проявлений, значительно задерживало развитие общих судорог, уменьшало число животных с тоническими судорогами, тяжесть судорог и почти в два раза уменьшало летальность. При сочетанном введении фенobarбитала и никотинамида отмечалось достоверное снижение тяжести судорожных реакций и летальности по сравнению с эффектами одного фенobarбитала. ПШФ существенно не влиял на противосудорожное действие фенobarбитала. Последний в сочетании с никотинамидом, ПШФ и  $\alpha$ -токоферолом давал более выраженный противосудорожный эффект, чем в условиях раздельного применения препаратов.

Феназепам в дозе 1,4 мг/кг, введенный за 15 мин до применения коразола (100 мг/кг) полностью предотвращал судороги, вызывающие гибель животных контрольной группы в 100% случаев. Уменьшение дозы феназепама вдвое не предотвращало возникновения судорог, однако последние были слабо выражены (не более 1 балла). В дозах 0,1-0,2 мг/кг препарат защищал животных от гибели и ослаблял судорожные проявления. Сочетанное применение феназепама и никотинамида вызывало уменьшение числа животных с клоническими судорогами, их количества и дальнейшее снижение интенсивности судорожных реакций по сравнению с эффектами одного феназепама. ПШФ существенно не изменял противосудорожные эффекты феназепама. Последний в дозе 0,1 мг/кг в сочетании с никотинамидом, ПШФ и  $\alpha$ -токоферолом вызывал значительное увеличение латентного периода первых судорожных проявлений и уменьшение в 1,9 раза частоты судорог по сравнению с эффектами при раздельном применении препаратов. Введение комплекса указанных препаратов давало в целом такой же противосудорожный эффект, как и при использовании вдвое большей дозы феназепама.

Помимо никотинамида, ПШФ и  $\alpha$ -токоферола, обладающих антиэпилептической активностью, были использованы также ГАМК и пантогам. Пантогам был синтезирован во Всесоюзном научно-исследовательском

витамином институте и НПО "Витамины" (В.М.Копелевич и соавт., 1971; Т.Д.Мариева и соавт., 1976). Опыты показали, что ГАМК (500-1000 мг/кг) увеличивала латентный период первых судорожных проявлений до  $81,0 \pm 4,4$ с ( $P < 0,001$  по сравнению с контролем) и не влияла существенно на тяжесть клонико-тонических коразоловых судорог и летальность. При сочетанном применении никотинамида (500 мг/кг) и ГАМК (500 мг/кг) наблюдалось достоверное увеличение латентного периода первых судорожных проявлений, снижение тяжести судорог и уменьшение летальности с 57,1% в контроле до 20% ( $P < 0,05$ ). Пантогам (500 мг/кг), введенный за 1 ч до коразола, давал выраженный противосудорожный эффект: на модели генерализованных клонико-тонических судорог более, чем вдвое увеличивал латентный период первых судорожных проявлений, значительно ослаблял тяжесть припадка и уменьшал летальность. Увеличение дозы пантогама до 1000 мг/кг полностью предотвращало летальность. В этой дозе препарат резко редуцировал тяжесть судорожного припадка, купировал фазу тонических судорог и ослаблял клонические судороги. На модели клонических судорог пантогам в дозах 100-250 мг/кг значительно задерживал развитие судорог и уменьшал их выраженность; при введении его в дозе 500-1000 мг/кг отмечались лишь незначительные единичные вздрагивания. Сочетанное введение пантогама (250 мг/кг) и никотинамида (250 мг/кг) на модели клонико-тонических судорог давало такой же противосудорожный эффект, что и при использовании пантогама в дозе 500 мг/кг. На модели клонических судорог пантогам в дозе 100 мг/кг в сочетании с никотинамидом (250 мг/кг) оказывал более выраженное действие, чем пантогам в дозах 500 и 1000 мг/кг.

При сочетанном введении пантогама и феназепама отмечались более выраженные противосудорожные эффекты, чем в условиях раздельного их применения. Так, пантогам в дозе 100 мг/кг в сочетании с феназепамом (0,1 мг/кг) вызывал достоверное возрастание латентного периода первых судорожных проявлений и выраженных судорог, а также уменьшение частоты и тяжести судорог по сравнению с этими же показателями при использовании одного феназепама (0,1 мг/кг). Аналогично сочетанное введение пантогама и феназепама соответственно в дозах 500 и 0,1 мг/кг оказывало более выраженное противосудорожное действие ( $P < 0,02$ ), чем раздельное применение пантогама и феназепама в указанных дозах.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что никотинамид, ПШФ и  $\alpha$ -токоферол усиливают антиэпилептическое дейст-



вие ряда синтетических противосудорожных средств. Наши результаты согласуются с данными Т.А.Ворониной (1981,1982), показавшей, что никотинамид потенцирует анксиолитическое действие феназепам, вальпроата кальция и усиливает снотворный эффект барбитуратов. Bourgeois et al., (1982,1983) подтвердили наши данные о потенцировании никотинамидом противосудорожных эффектов фенобарбитала и карбамазепина в условиях эксперимента и у больных эпилепсией. В целом результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что комплекс витаминных препаратов усиливает действие антиэпилептических средств различных классов и в различных условиях моделирования ЭпА.

### 3. Влияние ЭС различных структур антиэпилептической системы на эпилептическую активность.

В настоящее время показана возможность подавления ЭпА путем ЭС ряда образований головного мозга (В.М.Окуджава,1969; С.А.Долина, В.В.Аршавский,1975; Г.Н.Крыжановский,1980; R.Dow, 1965; K.Laxer et al.,1980 и др. Метод лечебных ЭС ряда структур мозга используется в клинике эпилепсии (Д.К.Камбарова,1977,1980; Н.П.Бехтерева и соавт.,1978; Н.П.Бехтерева,1980; С.А.Чхенкели,1978; С.А.Чхенкели и соавт.,1980; Н.С.Рябокоть и соавт.,1980; T.Cooper et al.,1978,1980; V.Drlickova et al., 1983 и др.). Вместе с тем, эта проблема далека от своего решения и требует разносторонней экспериментальной и клинической разработки с целью определения показаний для ЭС, выработки оптимальных режимов, определения условий эффективного подавления ЭпА, объяснения возможных проэпилептических эффектов ЭС, установления условий их предотвращения и др. Эти вопросы стали предметом специального изучения последующих разделов данной работы.

3.1. Влияние ЭС заднего гипоталамуса на эпилептический комплекс ЭС (100 Гц, 4,0-4,5 В) заднего гипоталамуса, произведенная на фоне устойчивой ЭпА вызывала уменьшение амплитуды и частоты разрядов во всех очагах комплекса. Общая продолжительность существования многоочагового эпилептического комплекса в условиях ЭС заднего гипоталамуса была достоверно меньшей по сравнению с контрольными наблюдениями без применения ЭС ( $P < 0,05$ ).

3.2. Влияние ЭС каудального ретикулярного ядра моста на одиночный очаг ЭпА и комплексы очагов. Опыты показали, что однократная высокочастотная ЭС каудального ретикулярного ядра моста вызывает подавление ЭпА одиночного очага на период ЭС, повторные сеансы ЭС обуславливают полное угнетение ЭпА, невосстанавливающейся после

прекращения ЭС. Этот эффект связан с активацией ядра, а не с ослаблением действия стрихнина, так как после коагуляции области каудального ядра ЭпА в очаге вновь появляется. ЭС указанной структуры вызывала значительное сокращение продолжительности существования очага ЭпА по сравнению с контролем. Повторные сеансы ЭС каудального ретикулярного ядра моста вызывали подавление ЭпА в зависимых очагах и распад эпилептического комплекса. Опыты показали также, что резистентность эпилептического комплекса к ингибирующим влияниям ЭС зависит от числа очагов, входящих в комплекс. Чем больше число очагов и чем выше их уровень активности, тем выше резистентность отдельных очагов и комплекса в целом к подавляющим влияниям ЭС каудального ретикулярного ядра моста.

3.3. Влияние церебеллэктомии на активность одиночного эпилептического очага. Опыты показали, что церебеллэктомия приводит к увеличению продолжительности существования очагов ЭпА, созданных в коре мозга кошек с помощью стрихнина до  $43,7 \pm 4,8$  мин., что достоверно больше по сравнению с контролем  $22,7 \pm 2,6$  мин  $P < 0,01$ . Противозэпилептическое значение мозжечка подтверждается также данными об уменьшении латентного периода появления эпилептических разрядов, сокращении времени достижения максимальной амплитуды потенциалов, увеличении их амплитуды и тенденцией к возрастанию частоты генерирования эпилептических разрядов после удаления мозжечка. Однозначное обнаружение усиления активности очага и увеличения продолжительности его существования после аспирации мозжечка указывает на важность изучения естественных путей и механизмов активирования противозэпилептических структур мозжечка.

3.4 Изменение электрической активности коры червя мозжечка под влиянием ЭпА в коре головного мозга. Задачей настоящей серии экспериментов было исследование изменений электрической активности коры червя мозжечка в период развития ЭпА в неокортексе. Опыты показали, что под влиянием мощной ЭпА в коре головного мозга происходит возрастание активности в коре червя мозжечка; повышенная активность в последнем регистрируется в течение 10-40 с после окончания ЭпА в неокортексе. Восстановление единичных эпилептических разрядов в очаге происходило в период снижения уровня активности в коре мозжечка. Описанные изменения активности коры червя мозжечка повторялись многократно в течении одного опыта. На основании полученных результатов, можно было полагать, что повышение активности коры мозжечка путем создания в ней генератора возбужде-



ния будет приводить к торможению ЭПА в коре головного мозга. Опыты показали, что гиперактивация коры мозжечка с помощью аппликации на нее ацетилхолина приводит к подавлению ЭПА в одиночном очаге в неокортексе. Аспирация области генератора возбуждения в коре мозжечка приводила к восстановлению ЭПА в неокортексе.

3.5. Влияние ЭС зубчатого ядра мозжечка на одиночный очаг ЭПА и комплексы очагов. Очаг относительно слабый ЭПА создавали аппликацией пенициллина /16000 ед/мл/ на один из участков сенсомоторной коры. Опыты показали, что повторные сеансы высокочастотной ЭС /100-300 Гц, 3,5-4,5 В/ зубчатого ядра вызывает выраженное снижение амплитуды и частоты epileptических разрядов, а затем их полное подавление вначале в наведенном очаге, а затем в детерминантном очаге. Продолжительность существования одиночного относительно слабого очага значительно сокращается в условиях ЭС зубчатого ядра.

Очаг мощной ЭПА создавали аппликацией пенициллина /40000 ед/мл/ на один из участков сенсомоторной коры. Однократная высокочастотная ЭС зубчатого ядра мозжечка вызывала возрастание частоты разрядов в очаге. Повторные сеансы ЭС вызывали подавление ЭПА вначале в наведенном очаге, а затем детерминантном. Длительность существования очага в условиях многократной ЭС зубчатого ядра значительно сокращалась. Электрокоагуляция области зубчатого ядра, произведенная на фоне полного угнетения ЭПА, вызывала восстановление ЭПА; вместе с тем, опыты показали, что однократная низкочастотная ЭС зубчатого ядра не оказывала существенного влияния на ЭПА первичного и наведенного очагов. Изучение влияния ЭС зубчатого ядра мозжечка на активность многоочагового epileptического комплекса, показало, что высокочастотная ЭС вызывает вначале увеличение частоты разрядов во всех очагах комплекса. Повторные сеансы ЭС вызывали снижение мощности очагов. В этих условиях ЭС зубчатого ядра приводила к подавлению разрядов в зависимых очагах и распаду комплекса. Однако, общая продолжительность существования комплекса очагов в условиях ЭС зубчатого ядра существенно не изменялась.

3.6. Влияние гиперактивации зубчатого ядра мозжечка, вызванной с помощью каиновой кислоты, на многоочаговый epileptический комплекс Опыты показали, что создание с помощью каиновой кислоты ПЛУВ в зубчатом ядре мозжечка вызывает подавление ЭПА зависимых очагов и распад epileptического комплекса. Последовательность угнетения активности очагов комплекса была такой же, как и при ЭС ядра. Выключение активности ПЛУВ с помощью локальной микроинъекции нембутала

вызывало восстановление ЭПА в области бывшего детерминантного очага, а затем в других зонах неокортекса.

3.7. Влияние ЭС фастигеального ядра мозжечка на одиночный очаг и комплексы очагов. Слабый очаг ЭПА создавали аппликацией пенициллина /16000 ед/мл/ на кору передней сигмовидной извилины. Однократная высокочастотная ЭС /100-300 Гц, 3,5-4,5 В/ фастигеального ядра вызывала подавление ЭПА в первичном и наведенном очагах, расположенных в сенсомоторной коре ипсил- и контрлатерального по отношению к раздражаемому ядру полушарий. Повторные сеансы ЭС приводили к достоверному сокращению продолжительности существования относительно слабого epileptического очага.

В следующей серии экспериментов изучали влияние высокочастотной ЭС фастигеального ядра мозжечка на одиночный мощный очаг ЭПА. Последний создавали аппликацией пенициллина /40000 ед/мл/ на переднюю сигмовидную извилину контрлатерального по отношению к стимулируемому ядру полушария. Высокочастотная ЭС фастигеального ядра мозжечка вызывала подавление ЭПА в таком очаге на период раздражения. Повторные сеансы ЭС приводили к сокращению продолжительности существования очага. Электрокоагуляция области фастигеального ядра, произведенная в условиях полного или значительного подавления ЭПА в очаге, вызывала восстановление потенциалов в зоне первичного очага, которые продолжали генерироваться ещё в течение 8-12 мин. Вместе с тем, низкочастотная ЭС фастигеального ядра не оказывала влияния на амплитуду и частоту разрядов в детерминантном и наведенном очагах. Исследования показали также, что высокочастотная ЭС фастигеального ядра мозжечка вызывает вначале возрастание частоты разрядов во всех очагах комплекса в период ЭС. По мере снижения мощности очагов ЭС теми же параметрами тока приводит к подавлению ЭПА в первую очередь в зависимых, а затем в детерминантных очагах, распаду и ликвидации комплекса. Последовательные ЭС ядра вызывали достоверное сокращение продолжительности существования epileptического комплекса по сравнению с контролем.

Таким образом, проведенные исследования показали, что повышение функциональной активности путём ЭС /или химической стимуляции/ структур заднего гипоталамуса, каудального ретикулярного ядра моста, зубчатого и фастигеального ядер, коры мозжечка приводит к подавлению ЭПА в коре головного мозга. Общая способность указанных структур мозга подавлять в условиях их активации ЭПА позволяет рассматривать их как важные составные части антиepileptической систе-



мы мозга (Т.С.Степанова, К.В.Грачев, 1976). В развитии эффектов ЭС важное значение имеют ряд условий: уровень ЭпА, локализация очагов ЭпА, объединения их в комплекс, параметры стимулирующего тока (интенсивность и частота импульсов).

#### 4. Влияние сочетанного применения ЭС ядер мозжечка, диазепама и витаминных препаратов на ЭпА.

На основании приведенных выше данных можно было предположить, что комбинированное применение антиэпилептических препаратов и ЭС структур антиэпилептической системы будет оказывать более выраженное противоэпилептическое действие и позволит устранить те нежелательные проэпилептические эффекты, которые могут встречаться при ЭС. В настоящем разделе приводятся результаты исследований влияния ЭС зубчатого и фастигеального ядер мозжечка в условиях сочетанного применения диазепама, никотинамида и ПШФ. Опыты показали, что ЭС зубчатого и фастигеального ядер мозжечка, произведенная на фоне предварительного введения небольших доз диазепама /0,05-0,2 мг/кг/, вызывает более продолжительное торможение ЭпА в коре головного мозга. Повторные сеансы ЭС приводят к более быстрому и полному подавлению ЭпА в очаге по сравнению с эффектами ЭС без применения диазепама. ЭС фастигеального ядра мозжечка на фоне действия диазепама /1-2 мг/кг/ не вызывала активирования ЭпА в очагах эпилептического комплекса. При увеличении интенсивности раздражения ядра отмечалось продолжительное торможение ЭпА.

В настоящей серии экспериментов было изучено влияние никотинамида на активность эпилептического комплекса в условиях предварительной ЭС фастигеального ядра мозжечка. Вначале аппликацией 0,1% стрихнина создавали одиночный очаг ЭпА и проводили 8-10 последовательных сеансов ЭС ядра, которые вызывали подавление ЭпА. Через 10-12 мин. после последнего сеанса ЭС путём аппликации стрихнина создавали эпилептический комплекс. Через 5-8 мин. после введения никотинамида /250 мг/кг/ на фоне генерирования устойчивой ЭпА в очагах возникало снижение ЭпА в детерминантном и в зависимых очагах. Одновременно отмечалось нарушение синхронности возникновения разрядов в очагах. В течение последующих 10-15 мин отмечалось дальнейшее уменьшение амплитуды и особенно частоты разрядов и их исчезновение. Общая продолжительность существования комплекса в этих условиях составляла 12-16 мин, что достоверно меньше по сравнению с контролем.

Опыты показали также, что ЭС фастигеального ядра, произведенная после введения никотинамида /250 мг/кг/, приводила к полному

подавлению ЭпА во всех очагах комплекса на период ЭС. Через 30 с - 1,5 мин после прекращения ЭС отмечалось резкое снижение амплитуды и частоты генерирования разрядов во всех очагах. Продолжительность такого периода угнетения ЭпА составляла от 30 с до 1,5-2,0 мин, а затем разряды восстанавливались. Исследования показали также, что предварительное введение диазепама /0,1 мг/кг/, никотинамида /250 мг/кг/ и ПШФ /10 мг/кг/ предотвращает активационные эффекты в период ЭС фастигеального ядра и способствует более полному торможению ЭпА во всех очагах комплекса. В целом результаты исследований показывают, что применение диазепама существенно изменяет эффекты ЭС зубчатого и фастигеального ядер мозжечка на ЭпА. При этом под влиянием относительно небольшой дозы диазепама блокируется облегчающий ЭпА эффект ЭС ядра и одновременно пролонгируется тормозный эффект ЭС, что способствует более быстрому подавлению ЭпА. Сходный с диазепамом эффект оказывал никотинамид. Эти данные свидетельствуют об истинном потенцировании антиэпилептических эффектов ЭС и указанных фармакологических веществ. Потенцирование антиэпилептических эффектов ЭС ядер мозжечка и устранение активационных эффектов ЭС при применении диазепама может быть связано с влиянием диазепама на структуры ретикулярной формации, лимбические структуры и мозжечок /А.В.Вальдман и соавт., 1976; Ю.Н.Савченко и соавт., 1976; M. Antonaccio, J. Halley, 1975; R. Woakes et al., 1977/ и повышением активности системы ГАМК-ергического тормозного контроля /В.В.Закусов и соавт., 1975; 1977; С.Н.Кожечкин, 1978; E. Killam, A. Suria, 1980; E. Costa, 1980; K. Lloyd, 1983/, что создаёт условия для реализации тормозной посылки при ЭС структур антиэпилептической системы. K. Obata, K. Takeda /1969/ показали, что при ЭС мозжечка происходит четырёхкратное повышение уровня ГАМК в мозге. Не исключена возможность, что часть антиэпилептических эффектов диазепама может реализоваться через активацию структур антиэпилептической системы. Поэтому при повышении активности антиэпилептических структур путём сочетанного применения ЭС и диазепама отмечается более выраженный лечебный эффект.

#### 5. Разработка патогенетической терапии эпилептического синдрома на модели коразолового киндлинга.

5.1. Нейропатофизиологические механизмы развития ЭпА при коразоловом киндлинге. Для разработки патогенетической терапии киндлинга важным было выяснить, имеет ли эпилептизация характер первично-генерализованной активности, охватывающей одновременно все структуры головного мозга или первоначально формируется детер-



минантная структура, которая приводит к дальнейшей генерализации ЭпА. С этой целью изучали изменения электрической активности в коре и некоторых подкорковых структурах мозга крыс в динамике развития коразолового kindлинга. Опыты показали, что по данным ЭЭГ и поведенческих изменений у животных можно выделить два периода развития kindлинга. Первый период продолжался в течение 5-7 дней введения коразола и характеризовался появлением в ответ на тестирующую дозу коразола на ЭЭГ всплеск бурст медленных волн и пик-волновой активности частотой 3-5 кол/с. В это время у крыс отмечались приступы полной локомоторной неподвижности, периоды замираний и отдельных миоклонических вздрагиваний. Эти результаты согласуются с данными других авторов, полученными при системном введении небольших доз коразола /Р.И.Кругликов и соавт., 1970; В.Н.Синицкий, 1976; Э.Б.Арушанян, Р.М.Авакян, 1980; E.Rodin et al., 1979/ и больших доз пенициллина /Э.Б.Арушанян, Р.М.Авакян, 1980; D.Prince, D.Farrell, 1969; P.Gloor, G.Testa, 1974; R.Fisher, D.Prince, 1977/. Описанные ЭЭГ и поведенческие изменения, характеризующие первый период развития коразолового kindлинга, напоминают клиническую картину эпилептического припадка типа *petit mal*. Во втором периоде формирования коразолового kindлинга /после 8-12 введений конвульсанта/ в ЭЭГ появлялись высокочастотные гиперсинхронные судорожные разряды, сочетающиеся с генерализованными клонико-тоническими припадками типа *grand mal*.

Нами впервые было показано, что эпилептические разряды при коразоловом kindлинге вначале появлялись в гиппокампе, а затем в других структурах мозга. Определение мощности ЭпА в период развития генерализованных припадков у животных с развившимся kindлингом показало статистически достоверное преобладание этого показателя в гиппокампе. При повышении возбудимости мозга у таких животных с помощью относительно небольших доз коразола, первые эпилептические разряды, с которых начиналась генерализация ЭпА, появлялись в гиппокампе. Напротив, при введении животным диазепам ЭпА в гиппокампе подавлялась в последнюю очередь. На модели ЭС kindлинга также было показано, что независимо от того, какая структура лимбической системы подвергалась ЭС, судорожные разряды первоначально возникали в гиппокампе и достигали в нём максимального развития в более короткие сроки /В.Д.Карамышев, 1974/. Важная роль гиппокампа в генезе эпилептических припадков подтверждается также данными других клинко-физиологических, морфологических и экспериментальных исследований /Ф.П.Ведяев, 1969, 1972; Ю.Н.Савченко, 1972;

Н.Н.Брагина, 1974; J.Green, 1964; A.Scheibel, 1980 и др./.

Таким образом, полученные результаты позволили прийти к заключению, что развитие ЭпА при коразоловом kindлинге в значительной степени связано с образованием в гиппокампе ПЛУВ, играющего роль патологической детерминанты.

Этот вывод получил дальнейшее подтверждение в опытах по исследованию электрической активности отдельных срезов гиппокампа. Нами было впервые показано, что у мышей с развившимся коразоловым kindлингом отмечается значительное снижение порога возникновения судорожных разрядов в системе гиппокампальных пирамид. Множество дополнительных разрядов, возникающих в ответ на раздражение коллатералей Шаффера, также свидетельствуют о формировании в гиппокампе ПЛУВ. С активностью последнего, по-видимому, связано сохранение повышенной эпилептогенности нейронов гиппокампа в течение длительного периода после прекращения введения коразола.

Исследуя влияние повреждения гиппокампа на развитие коразолового kindлинга нами было впервые показано, что билатеральное разрушение гиппокампа значительно задерживает развитие kindлинга. Опыты показали также, что состояние повышенной судорожной готовности у животных с повреждённым гиппокампом сохранялось в течение значительно меньшего периода после прекращения введения эпилептогена по сравнению с животными контрольной группы. Этот факт подтверждает представление о том, что структурой, поддерживающей активность ПС при kindлинге, является гиппокамп. Значение гиппокампа в развитии и поддержании состояния повышенной судорожной готовности в течение длительного периода возможно также связано с важной ролью гиппокампа в процессах обучения и памяти /Л.В.Симонов, 1970; О.С.Виноградова, 1975; М.Л.Пигарева, 1978; Т.Н.Ониани, 1980; W.Penfield, G.Matthieson, 1974 и др./, моделью которых является kindлинг /G.Goddard et al., 1969/.

Важная роль гиппокампа в развитии судорожных припадков была также показана в опытах с фармакологическим исключением этой структуры у животных с развившимся коразоловым kindлингом. Исследования показали, что локальная микроинъекция нембутала или новокаина в оба гиппокампа предотвращает генерализованные припадки у большей части животных и существенно редуцирует интенсивность судорожных реакций.

Исходя из полученных результатов, можно было предположить, что повышение активности гиппокампа приведёт к повышению чувствительности животных к эпилептогену. Опыты подтвердили это предположе-



ние и показали, что микроинъекция небольших доз каиновой кислоты в оба гиппокампа вызывает более быстрое развитие эпилептических припадков в условиях коразолового киндлинга. Эти результаты послужили основой для создания новой модели эпилептиформных судорог путём сочетания однократного введения относительно слабой концентрации каиновой кислоты в гиппокамп и последующего системного введения субпороговых доз коразола /Способ моделирования эпилептиформных судорог, А.С. №129646/.

В целом результаты проведенных исследований позволяют прийти к заключению о том, что хроническое введение подпороговых доз коразола позволяет моделировать нарастающую судорожную готовность и получить широкий спектр судорожных проявлений. Указанная модель может служить наглядной иллюстрацией теории о роли гиперактивных детерминантных структур в патологии ЦНС /Г.Н.Крыжановский, 1980/, возникающих при локальном нарушении тормозных процессов в ЦНС и имеющих в своей основе ПЛУВ. Вместе с тем, на примере модели коразолового киндлинга впервые показана возможность образования ПЛУВ с помощью системного введения подпороговых доз эпилептогена. Модель коразолового киндлинга более адекватно напоминает естественные процессы эпилептизации, чем в условиях воспроизведения судорог путём однократного введения интактным животным больших доз эпилептогенов. Эти и другие особенности модели позволяют использовать её для разработки патогенетической терапии эпилептического синдрома.

5.2. Экспериментальная терапия эпилептического синдрома в условиях модели коразолового киндлинга. 5.2.1. Влияние витаминных препаратов на ЭпА при коразоловом киндлинге. Опыты показали, что при введении никотинамида /100 мг/кг/ отмечалось уменьшение числа животных с судорогами и незначительное снижение выраженности судорожных реакций. Препарат в дозах 250 и 500 мг/кг вызывал уменьшение числа животных с судорогами и достоверное снижение интенсивности судорожных проявлений. При введении большей дозы никотинамида /1000 мг/кг/ только у трети животных наблюдались незначительные судорожные вздрагивания. В следующей серии экспериментов исследовали возможность предотвращения развития эпилептизации при киндлинге с помощью предварительного введения никотинамида. Начиная с 1-го дня опытов, за 15 мин перед введением коразола животным вводили никотинамид в дозах 50 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг. Опыты показали, что никотинамид в дозах 50 мг/кг и 200 мг/кг значительно задерживал, а в дозе 250 мг/кг предотвращал развитие судорожной активности при коразоловом киндлинге.

Данные последнего времени свидетельствуют о том, что судорожные эффекты коразола обусловлены его конкурентным взаимодействием с бензодиазепиновыми рецепторами / J.Marangos et al., 1979; M.Rehavi et al., 1982; A.Chwen et al., 1983/. Можно полагать, что в процессе развития киндлинга, вызванного систематическим введением подпороговых доз коразола, также происходят нарушения в системе бензодиазепинового рецептора. При ЭС-киндлинге такие данные уже получены / J.McNamara et al., 1980; H.Niznik et al., 1983/. В опытах на модели ЭС киндлинга показано, что такие бензодиазепины, как диазепам и клоназепам, задерживают развитие киндлинга и подавляют судороги при развившемся киндлинге / J.Wada, 1977; T.Abertson et al., 1980/. Нами впервые показано, что никотинамид оказывает сходные с диазепамом противосудорожные эффекты на модели коразолового киндлинга. Таким образом, результаты исследования, а также данные литературы, позволяют прийти к заключению, что антиэпилептические эффекты никотинамида могут быть обусловлены его взаимодействием с системой ГАМК-бензодиазепин рецепторного комплекса. Заслуживает внимания тот факт, что никотинамид вызывает увеличение продолжительности сна и длительности его парадоксальной фазы / J.Beaton et al., 1974; H.Möhler et al., 1979/. Подобный эффект наблюдался после применения бензодиазепинов в малых дозах /Т.А.Воронина, Л.Н.Неробкова, 1981; J.Monti et al., 1979; E.Killam, A.Suria, 1980/. По данным Ш.И.Библейшвили /1972/ предшественник никотинамида - триптофан в относительно большой дозе /10 г в сутки/ увеличивал у больных эпилепсией парадоксальную фазу до 30% общего времени сна и вызывал значительную редукцию ЭпА и уменьшение частоты припадков. В ряде случаев отмечалось полное их прекращение. Можно полагать, что антиэпилептическое действие триптофана могло быть обусловлено его последующим превращением в никотинамид. Известно, что в нормальных условиях основной путь обмена триптофана приводит к синтезу никотинамида, точнее никотинамидадениндинуклеотида /НАД/ /В.К.Рудзит, 1973; Т.Т.Березов, Б.Ф.Коровкин, 1983/. Возможно также, что противосудорожные эффекты никотинамида связаны с его тормозным действием на триптофанпирролазу - ключевой фермент образования кинуренинов, вызывающих, по данным И.П.Лапина /1978/, судороги у животных. Антиэпилептические эффекты никотинамида могут быть также обусловлены его участием в форме НАД и НАД-Ф в окислительно-восстановительных реакциях, катализируемых дегидрогеназами. L.Richards et al., /1983/ в опытах на срезах гиппокампа показали, что НАД, связываясь со специфическими рецепторами на синаптических мембранах, резко



подавляет синаптическую передачу и редуцирует ЭпА.

Опыты показали также, что ПЛФ /10-20 мг/кг/ при однократном введении не оказывал существенного влияния на судорожные реакции при коразоловом киндлинге. ПЛФ не предотвращал развитие ЭпА при киндлинге и в течение 14 дней опытов не влиял существенно на выраженность судорог. Начиная с 15-го дня у животных, получавших ПЛФ, отмечалось достоверное возрастание выраженности судорожных реакций. Эффекты ПЛФ многогранны и трудно объяснимы, особенно при хроническом введении в условиях модели коразолового киндлинга. М. Shouse, /1982/ показал, что предшественник ПЛФ - пиридоксин увеличивает судорожный порог при ЭС киндлинге. Можно предположить, что проэпилептическое действие ПЛФ связано с тем, что он является косвенным агонистом ГАМК, так как усиливает её синтез. Известно, что в определённых условиях ГАМК и некоторые её аналоги могут усиливать ЭпА /В. Meldrum, 1982/. ПЛФ может увеличивать обратный захват ГАМК терминально, тормозить связывание ГАМК рецепторами и вызывать судороги /M. Eba-di et al., 1983/.

Эксперименты показали также, что  $\alpha$ -токоферол /100 мг/кг/ вызывал уменьшение числа животных с судорогами и достоверное снижение интенсивности судорожных припадков по сравнению с животными контрольной группы. Представляет интерес тот факт, что ежедневное введение препарата приводило к ослаблению ЭпА и задерживало развитие киндлинга. Эти данные согласуются с результатами исследований Г.Н. Крыжановского и соавт., /1980/, Е.В. Никушкина и соавт. /1980, 1981/ о снижении уровня продуктов ПОЛ в очаге ЭпА и при генерализованной эпилепсии при действии  $\alpha$ -токоферола и других антиоксидантов и свидетельствуют о целесообразности включения антиоксидантов в комплекс с никотиномидом и ПЛФ. Показано также, что антиоксиданты обладают и антистрессовым действием /Ф.З. Меерсон и соавт., 1980; Ф.З. Меерсон, Е.Б. Устинова, 1982; Г.Н. Крыжановский и соавт., 1984/, что весьма важно, имея в виду психический статус больных эпилепсией. В этом плане представляют интерес данные А. Sklenovsky, Z. Chmela, /1984/ о том, что никотинамид также оказывает антистрессовое действие, сочетающееся со снижением уровня свободных жирных кислот в коре головного мозга животных.

Также как и в предыдущих исследованиях, применение ПЛФ в сочетании с никотиномидом достоверно усиливало антиэпилептическое действие последнего. Ежедневное введение комплекса витаминных препаратов вызывало более выраженное снижение судорожной готовности при киндлинге по сравнению с однократным введением препаратов.

Однако применение витаминных препаратов не устраняет возникшую эпилептизацию, т.е. скрытые структурно-функционально-биохимические следы. Для получения более стойкого эффекта необходимо дальнейшее введение витаминных препаратов. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости проведения длительной витаминной терапии даже в условиях клинического отсутствия ЭпА.

5.2.2. Влияние некоторых противосудорожных средств и их сочетаний с витаминными препаратами на ЭпА при коразоловом киндлинге. Исследования показали также, что фенобарбитал /5, 10 и 30 мг/кг/ и диазепам /0, 1-0,5 мг/кг/ оказывали антиэпилептическое действие на модели коразолового киндлинга. Важно то, что в условиях сочетанного применения фенобарбитала и диазепама с никотиномидом и комплексом витаминов /никотинамид + ПЛФ +  $\alpha$ -токоферол/ обнаружилось достоверное усиление антиэпилептического действия синтетических препаратов. Наиболее выраженный антиэпилептический эффект отмечался при комбинированном применении фенобарбитала и диазепама с комплексом витаминных препаратов. Сочетанное применение диазепама и комплекса витаминных препаратов позволяло уменьшить дозу диазепама в 5 раз без снижения при этом антиэпилептического эффекта. Введение фенобарбитала в сочетании с комплексом витаминных препаратов давало достоверно более выраженный антиэпилептический эффект, чем при использовании в 3 раза большей дозы фенобарбитала.

При ежедневном введении фенобарбитала /10 мг/кг/ у животных с развившимся киндлингом отмечалось постепенное снижение выраженности судорожных припадков в ответ на тестирующую дозу коразола. Однако через 1 неделю после прекращения введения фенобарбитала наблюдалось возрастание интенсивности судорог и восстановление исходного уровня судорожных припадков. Эти данные согласуются с результатами клинических и экспериментальных исследований об усилении тяжести эпилептических припадков после внезапной отмены противосудорожных препаратов /Л.М. Сараджишвили, Т.Ш. Геладзе, 1977; А.И. Болдырев, 1984; R. Schain, K. Watanabe, 1982 и др./ . В аналогичных условиях опытов комбинированное применение фенобарбитала, никотинамида, ПЛФ и  $\alpha$ -токоферола приводило к более быстрому и более полному подавлению ЭпА. После 7 дневной отмены препаратов наблюдалось лишь незначительное и статистически недостоверное повышение интенсивности судорожных реакций. Таким образом, применение фенобарбитала в сочетании с указанным комплексом витаминных препаратов вызывает не только усиление антиэпилептических эффектов препаратов, но и способствует более продолжительному сохранению достигнутого лечебно-



го эффекта после отмены антиэпилептических средств.

При ежедневном введении диазепама /0,5 мг/кг/ животным с развившимся коразоловым киндлингом отмечалась тенденция к усилению судорожного ответа на тестирующую дозу коразола. Отсутствие антиэпилептического эффекта диазепама при его хроническом введении возможно связано с развитием толерантности при повторном применении диазепама и других бензодиазепинов /В.В.Закусов, С.Н.Кожечкин, 1978; Т.А.Воронина, 1982; F.Sandra, R.Mabbutt, 1982; H.Frey et al., 1984/. Так же как и в опытах с применением фенобарбитала после отмены диазепама наблюдалось резкое усиление интенсивности судорожных реакций и появление у многих животных выраженных припадков с летальным исходом. При использовании диазепама в сочетании с никотиномидом, ПШФ и  $\alpha$ -токоферолом обнаружено прогрессирующее снижение выраженности судорожных реакций и уменьшение числа животных с судорогами. Указанный лечебный эффект такой комплексной терапии сохранялся после отмены препаратов.

5.2.3. Влияние сочетанного применения ЭС зубчатого ядра мозжечка и диазепама на ЭпА при коразоловом киндлинге. Исследования показали, что однократная ЭС ядра вызывает полное торможение электрографических и поведенческих проявлений в начальные периоды развития киндлинга. Однократная ЭС ядра, произведенная на стадии генерализованных клонико-тонических судорожных припадков вызвала торможение эпилептических разрядов в ЭЭГ на период ЭС и не влияла существенно на поведенческую картину судорог. Ежедневные сеансы ЭС зубчатого ядра мозжечка оказывали разные эффекты на тяжесть судорожных реакций в зависимости от типа судорожных припадков у крыс. При этом повторные ЭС зубчатого ядра вызвали прогрессирующее снижение интенсивности судорожных проявлений у животных с генерализованными клонико-тоническими припадками и достоверное возрастание тяжести судорожных реакций у крыс с миоклоническими вздрагиваниями. Сочетанное ежедневное применение небольших доз диазепама /0,1 мг/кг/ и ЭС зубчатого ядра мозжечка вызывает более быструю редукцию ЭпА при развившемся коразоловом киндлинге по сравнению с эффектами одних ЭС зубчатого ядра.

В целом проведенные исследования свидетельствуют о перспективности комплексного применения стимуляционных, фармакометаболических методов для лечения эпилепсии. Вместе с тем, речь может идти не только о лечении эпилепсии. Поскольку в основе патогенеза каждого нейропатологического синдрома, характеризующегося гиперактивностью систем, лежит образование ППУВ, то можно полагать, что указанная

комплексная патогенетическая терапия будет полезна для лечения и других нейропатологических синдромов, в основе которых лежит образование ППУВ в соответствующих отделах ЦНС /диэнцефальные синдромы, болевые синдромы центрального происхождения, маниакально-депрессивный психоз и др./.

#### ВЫВОДЫ:

1. Разработанные принципы лечения эпилептического синдрома: принцип комплексной патогенетической терапии, заключающийся в сочетанном воздействии различными по механизму действия препаратами на разные патогенетически связанные звенья патологической системы и принцип активации структур антиэпилептической системы, открывают новые возможности для создания рациональной и эффективной терапии эпилепсии.
2. Реализация указанных принципов включает использование ряда новых методов: применение метаболитных /витаминных/ препаратов, оказывающих антиэпилептическое действие, сочетанное применение витаминных препаратов и синтетических противосудорожных средств, комбинированное применение препаратов обоих классов с электростимуляцией определённых мозговых структур.
3. Никотиномид в повышенных дозах оказывает антиэпилептическое действие: подавляет ЭпА одиночных очагов и их комплексов, увеличивает латентный период судорог, уменьшает их тяжесть и летальность среди животных как при острых генерализованных судорогах, так и при судорогах в условиях модели коразолового киндлинга. Никотиномид в зависимости от дозы значительно задерживает или полностью предотвращает развитие судорог у животных при коразоловом киндлинге. Выраженность эффектов никотиномидом зависит от дозы и времени его введения, формы ЭпА, степени и природы нарушения тормозных механизмов, вызванных разными эпилептогенами. При сочетанном применении никотиномидом и ГАМК или пантогама отмечается более выраженный противосудорожный эффект, чем в условиях применения каждого препарата в отдельности. Одним из механизмов антиэпилептического действия никотиномидом является повышение активности ГАМК-ергического контроля за счёт взаимодействия никотиномидом с ГАМК-бензодиазепиновым рецепторным комплексом.
4. ПШФ оказывает антиэпилептическое действие как в отношении одиночных очагов ЭпА и их комплексов, так и генерализованных судорог. Выраженность эффектов ПШФ зависит от его дозы и природы ЭпА. В высоких дозах ПШФ может усиливать ЭпА. Механизм антиэпилептичес-



кого действия ПЛФ реализуется через активизацию ГАМК-ергического контроля путём увеличения синтеза ГАМК. ПЛФ значительно усиливает антиэпилептические эффекты никотинамида.

5. Естественный антиоксидант  $\alpha$ -токоферол оказывает антиэпилептическое действие при острых генерализованных клонико-тонических судорогах и коразоловом киндлинге.

6. Сочетанное применение никотинамида, ПЛФ и  $\alpha$ -токоферола обеспечивает потенцирование антиэпилептического действия каждого препарата, что проявляется в отношении комплекса эпилептических очагов, общих судорог и коразолового киндлинга и выражается в возможности усиления лечебного эффекта при использовании указанных веществ в дозах, меньших, чем при их раздельном применении. Увеличение продолжительности курса введения перечисленных выше препаратов приводит к усилению по ряду показателей их антиэпилептического эффекта. Сочетанное действие никотинамида, ПЛФ и  $\alpha$ -токоферола делает их эффект более универсальным и значительно расширяет спектр их применения при эпилепсии.

7. Никотинамид, а также его сочетания с ПЛФ и  $\alpha$ -токоферолом значительно усиливают антиэпилептическое действие синтетических фармакологических противосудорожных препаратов различных классов /барбитуратов, карбамазепина, бензодиазепинов и вальпроата натрия/ и в различных условиях моделирования ЭпА, что позволяет значительно уменьшить дозы синтетических фармакологических средств без снижения их лечебных эффектов.

8. Комбинированное применение противосудорожных препаратов, никотинамида, ПЛФ и  $\alpha$ -токоферола предотвращает усиление тяжести судорожных припадков, обусловленное отменой противосудорожных средств в условиях модели коразолового киндлинга.

9. Антиэпилептические эффекты при ЭС ряда структур мозга, относящихся к антиэпилептической системе /каудальное ретикулярное ядро моста, задний гипоталамус, зубчатое и фастигеальное ядра, кора мозжечка/ зависят от ряда условий: формы и мощности ЭпА, локализации очагов ЭпА и участков мозга, параметров и режимов ЭС. Несоблюдение этих условий может привести к развитию проэпилептических эффектов.

10. Сочетанное применение диазепама, никотинамида, ПЛФ и ЭС структур антиэпилептической системы существенно усиливает лечебные эффекты ЭС и снимает побочные эффекты ЭС в виде усиления ЭпА.

11. Редукция патологической системы в виде комплекса эпилептических очагов под влиянием как противосудорожных, так и витаминных

препаратов и ЭС структур антиэпилептической системы подчинена единой закономерности: вначале угнетается активность зависимых очагов системы, а в последнюю очередь сохраняется в детерминантной структуре. Сочетанное применение воздействий, направленных на детерминантную структуру и зависимые очаги приводит к более быстрой редукции и распаду патологической системы.

12. Разработанные методы комплексной патогенетической терапии эпилептического синдрома позволяют достигнуть более полного лечебного эффекта, уменьшение доз синтетических противосудорожных препаратов и снижение частоты развития побочных эффектов и осложнений.

#### Список печатных работ по теме диссертации

1. Некоторые вопросы патогенеза, диагностики и лечения многоочаговой эпилепсии в эксперименте. - В кн.: XI Всесоюзная конференция молодых нейрохирургов. Тез. докл., М., 1978, с.183.

2. Role of determinant structures in the creation of functional complexes of seizure activity in the cerebral cortex. - /в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Р.Ф.Макулькиным/. - Neuroscience and Behavioral Physiology. 1978, v.9, n.4, p.401-406.

3. Mechanisms of epileptic activity complex formation in cerebral cortex under the influence of determinant focus /в соавт. с Р.Ф.Макулькиным/ - In: Third International Congress of Pathological Physiology, Varna, 1978, Abstr., VII, 35, p.162.

4. Детерминантные корковые очаги и эпилептогенез мозга. - В кн.: 2-я Республиканская конференция молодых учёных-медиков УССР. Тез. докл. Львов, 1979, с.102-103.

5. Влияние диазепама на активность эпилептического комплекса, созданного в коре мозга под влиянием детерминантного очага /в соавт. с Б.А.Лобасюком/. - Там же, с.61-62.

6. Влияние никотинамида на эпилептическую активность в коре головного мозга / в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Р.Ф.Макулькиным, Б.А.Лобасюком, Л.С.Годлевским/. - Булл. эксперим. биологии и медицины, 1980, №7, с.37-41.

7. Влияние электростимуляции каудального ретикулярного ядра на очаги эпилептической активности в коре головного мозга /в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Р.Ф.Макулькиным, Б.А.Лобасюком/. - Булл. эксперим. биологии и медицины, 1980, № II, с. 533-536.

8. Дальнейшее изучение противозэпилептических свойств никотинамида /в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Л.С.Годлевским, А.И.Беляевой/.



Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1981, №1, с.42-45.

9. Изменение функциональной активности эпилептического комплекса под влиянием некоторых психотропных препаратов /в соавт. с Б.А.Лобасюком/. - В кн.: Фармакология и токсикология. Киев, Здоров'я, 1981, вып.16, с. 16-22.

10. Влияние пиридоксаль-5-фосфата на эпилептическую активность в коре головного мозга /в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Л.С.Годлевским/. - Фармакология и токсикология, 1981, №2, с. 136-140.

11. Многоочаговый эпилептический комплекс как модель патологической системы /в соавт. с Р.Ф.Макулькиным/. - В кн.: Актуальные проблемы современной патофизиологии. Тез. докл. Всесоюз. конф., посвящённой 100-лет. со дня рождения А.А.Богомольца. Киев, Наукова Думка, 1981, с.405-406.

12. Противозэпилептические эффекты пиридоксаль-5-фосфата и никотинамида /в соавт. с Л.С.Годлевским/. - В кн.: Биохимия - медицине. Тез. докл., Респ. научн. конф. "Биохимия - медицине", Одесса, 1981, с.172.

13. Влияние церебеллярной стрихнинной очага в коре головного мозга /в соавт. с Л.С.Годлевским/. - Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1981, №7, с. 14-16.

14. Применение никотинамида и пиридоксаль-5-фосфата для купирования экспериментальной эпилепсии /в соавт. с Г.Н.Крыжановским/. - Журн. невропатол. и психиатрии, 1981, вып.6, с.801-809.

15. Взаимодействие очагов возбуждения и их комплексов в коре головного мозга /в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Р.Ф.Макулькиным/. - Журн. высш. нервн. деятельности, 1982, №3, с.487-494.

16. Некоторые вопросы моделирования, патогенеза и терапии эпилепсии в эксперименте /в соавт. с Л.С.Годлевским/. - В кн.: Актуальные вопросы патологии. Матер. У конф. патофизиологов. Баку, 1982, с. 491-494.

17. Принцип детерминанты и механизмы корковой эпилептизации /в соавт. с Р.Ф.Макулькиным/. - В кн.: Повреждение и регуляторные процессы организма. Тез. докл. III-го Всесоюз. съезда патофизиол., Тбилиси, 1982, с.64-65.

18. Антиэпилептические эффекты комплексной терапии витаминными и противосудорожными препаратами /в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Е.В.Никушкиным/. - Журн. невропатол. и психиатрии, 1982, вып.6, с.84-90.

19. Влияние никотинамида на генерализованные судороги у мышей /в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Л.С.Годлевским/. - Фармакология

и токсикология, 1982, №6, с.13-17.

20. Комбинированное применение витаминных и противосудорожных препаратов в терапии эпилепсии /в соавт. с Л.С.Годлевским, Р.Ф.Макулькиным, Г.Н.Крыжановским/. - В кн.: Новые методы диагностики, лечения и профилактики основных форм нервных и психических заболеваний. Тез. докл., Харьков, 1982, с. 295-296.

21. Влияние пантогама, никотинамида и феназема на судорожную активность /в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Л.С.Годлевским, Е.В.Никушкиным/. - Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1982, №9, с.61-64.

22. К механизму генерализации и подавления эпилептической активности в коре головного мозга /в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Р.Ф.Макулькиным, Л.Г.Коваленко, Л.С.Годлевским/. - В кн.: Матер. межд. симпоз. "Нейрофизиологические механизмы эпилепсии", Тбилиси, 1982, с.6-7.

23. А. С. № 934817 (СССР). Способ моделирования многоочаговой эпилепсии /в соавт. с Р.Ф.Макулькиным, Л.С.Годлевским, Г.Н.Крыжановским/. - Бюлл. открытий, изобрет., промыш. образцы и товарные знаки, 1982, №26.

24. Влияние электрической стимуляции зубчатого ядра мозжечка на эпилептические очаги в коре головного мозга /в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Р.Ф.Макулькиным, Л.С.Годлевским/. - Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1983, №3, с.26-29.

25. Влияние электрической стимуляции зубчатого ядра на комплексы очагов эпилептической активности в коре головного мозга /в соавт. с Л.С.Годлевским/. - Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1983, №4, с.23-25.

26. Формирование генерализованной судорожной активности у мышей при ежедневном введении коразола в подпороговых дозах /в соавт. с Л.С.Годлевским, Н.Д.Семенюк/. - Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1983, №4, с. 20-22.

27. Функциональные взаимоотношения между гиперактивными очагами в коре головного мозга /в соавт. с Р.Ф.Макулькиным/. - В кн.: XV съезд Всесоюз. физиол. общ-ва им. И.П.Павлова. Баку, 1983, т. 2, с. 37-38.

28. Антиэпилептические эффекты электрической стимуляции зубчатого ядра и ядра шатра мозжечка /в соавт. с Р.Ф.Макулькиным, Л.С.Годлевским/. - В кн.: Системно-антисистемная регуляция в норме и патологии. Киев, Вища школа, 1983, с.47-49.

29. Влияние никотинамида и пиридоксаль-5-фосфата на эпилепти-



ческую активность /в соавт. с Р.Ф.Макулькиным, Л.С.Годлевским/.-В кн.: IX Всесоюз. конф. по биохимии нервной системы, Ереван, 1983, с.327-328.

30. Влияние электрической стимуляции фастигеального ядра на эпилептическую активность в коре головного мозга./в соавт. с Л.С.Годлевским/.- Патол. физиология и эксперим. терапия, 1983, №6, с.29-34.

31. Влияние ГАМК, пантогама, никотинамида и их сочетаний на эпилептическую активность. - В кн.: Всесоюз. симпозиум "Фармакология производных ГАМК". Тез. докл., Тарту, 1983, с.155-156.

32. Влияние некоторых витаминных препаратов на эпилептическую активность /в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Л.С.Годлевским/.-Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1984, №8, с. 150-153.

33. Антиэпилептические эффекты синтетических фармакологических средств и витаминных препаратов при их сочетанном применении /в соавт. с Г.Н.Крыжановским/.-Журн. невропатол. и психиатрии, 1984, вып. 6, с.899-903.

34. Киндлинг как модель хронического эмоционального стресса и судорожного синдрома /в соавт. с Р.Ф.Макулькиным, Л.С.Годлевским, Л.Г.Коваленко, А.М.Мазарати/.-В кн.: Стресс, адаптация и функциональные нарушения. Тез. Всесоюз. симпоз., Кишинёв, 1984, с. 137.

35. Изменение судорожной готовности у мышей под влиянием коразола /в соавт. с Г.Н.Крыжановским/.-Фармакология и токсикология, 1984, №2, с.16-19.

36. Нейронные корелляты поведенческого киндлинга, вызванного коразолом /в соавт. с С.Л.Булдаковой, В.Г.Скребицким, Г.Н.Крыжановским/.-В кн.: XXVII Совец. по пробл. высшей нервн. деят. Тез. и рефераты докл. Л., 1984, с.19-20.

37. А. С. № 1129646 (СССР). Способ моделирования эпилептиформных судорог /в соавт. с Л.С.Годлевским, Г.Н.Крыжановским/. -Бюлл. открытий, изобр., промыш. образцы и товарные знаки, 1984, № 46.

38. Влияние электрической стимуляции (ЭС) зубчатого и фастигеального ядер мозжечка на разные формы эпилептической активности (ЭпА) /в соавт. с Р.Ф.Макулькиным, Л.С.Годлевским/.-В кн.: Совр. пробл. физиол. нервн. и мышечн. систем. Тез. Всесоюз. конф., посв. 100-летию со дня рожд. академика И.С.Бериташвили. Тбилиси, 1985, с.101.

39. Характеристика электрической активности срезов гиппокампа мышей с коразоловым киндлингом /в соавт. с С.Л.Булдаковой, Г.Н.Кры-

жановским, С.А.Саакян, В.Г.Скребицким/.-Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1985, №3, с.272-274.

40. Гиппокамп как детерминантная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге /в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Р.Ф.Макулькиным, Л.С.Годлевским/.-Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1985, №5, с.527-532.

41. А. С. № 1152567 (СССР). Способ определения эпилептогенного очага /в соавт. с А.П.Королём, Р.Ф.Макулькиным, Л.С.Годлевским, Г.Н.Крыжановским/.-Бюлл. открытий, изобр., промыш. образцы и товарные знаки, 1985, № 16.

42. Влияние диазепама и никотинамида на судорожную активность разной природы /в соавт. с Г.Н.Крыжановским/.-Фармакология и токсикология, 1985, № 4, с.21 - 25.

43. А. С. № 1152591 (СССР). Способ лечения судорожного синдрома /в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Л.С.Годлевским, Е.В.Никушкиным, В.Е.Браславским/.-Бюлл. откр., изобр., промыш. образцы и товарные знаки, 1985, №16.

44. Влияние разрушения и электростимуляции (ЭС) некоторых структур мозга на эпилептическую активность при коразоловом киндлинге /в соавт. с Р.Ф.Макулькиным, Л.С.Годлевским/.-В кн.: Нервные и гуморальные механизмы компенсации в условиях действия патогенных факторов. Тез. докл. научн. конф. Украинск. Респ. общества патофизиологов. Запорожье, 1985, с.87.

45. Диагностика детерминантного и зависимых очагов при экспериментальной эпилепсии /в соавт. с Р.Ф.Макулькиным, Г.Н.Крыжановским, Л.С.Годлевским/.- В кн.: Хирургическое лечение эпилепсии. Матер. межд. симпозиума по функциональной нейрохирургии. Тбилиси, 1985, с. 55-56.

46. Купирование эпилептической активности при электростимуляции ядер мозжечка /в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Р.Ф.Макулькиным, Л.С.Годлевским/.- Там же, с. 77-78.

47. Влияние разрушения гиппокампа и хвостатого ядра на развитие эпилептической активности при коразоловом киндлинге /в соавт. с Г.Н.Крыжановским, Р.Ф.Макулькиным, Л.С.Годлевским, И.Н.Моисеевым/. Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1985, №10, с.407-410.

48. Влияние диазепама, карбамазепина, вальпроата натрия и их сочетаний с витаминными препаратами на эпилептическую активность /в соавт. с Г.Н.Крыжановским/.-Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1985, №11, с.545-547.



БР 03010. Подписано к печати 3.01.86 г.  
Объем: 2,00 печ.л.; 2,12 уч.-изд.л.  
Формат 60x90, 1/16.  
Заказ № 823. Тираж 100.

---

Типография Одесского электротехнического института связи  
им. А.С. Попова. Одесса, Комсомольская, 61.