

А.И.Федин, Е.В.Старых

ГИПОКСИТЕРАПИЯ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Р е ф е р а т. Приведены результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о наличии зависимости между резистентностью к гипоксии и судорожной устойчивостью на примере фармакологического киндлинга. Показано, что высокоустойчивые к гипоксии животные являются более устойчивыми к действию конвульсанта. На основе ЭЭГ-исследования предполагаются возможные механизмы этой устойчивости. Представлен клинический материал, свидетельствующий об эффективности использования адаптации к гипоксии в комплексном лечении больных эпилепсией.

А. И. Федин, Е. В. Старых

ГИПОКСИТЕРАПИЯ ҺӘМ ЭПИЛЕПТИК ПРОЦЕСС

Фармакологик кидлинг мисалында гипоксиягә резистентлык һәм көзән жыруга каршы торучанлык арасында бәйләнеш булуын белдерә торган эксперименталь тикшеренүләр нәтижәсе китерелгән. Гипоксиягә югары дәрәжәдә каршы тора алган хайваннарның конвульсант тәэсиренә ныграк бирешмәүләре курсәтелгән. ЭЭГ тикшеренүләр нәтижәсендә мондый бирешмәүнең мөмкин булган механизмнары күз алдына китерелә. Эпилепсия белән авыручыларны комплекслы дәвалаганда гипоксиягә ыяләшүне файдалануның нәтижәлелеген раслаучы клиник материал баян ителә.

A.I.Fedin, E.V.Staryh

HYPOXYTHERAPY AND EPILEPTIC PROCESS

Experimental investigation results, evidencing presence of correlation between hypoxia resistance and convulsive stability, were given on the basis of pharmacology. It had been shown that the animals, highly resistant to hypoxia, were more stable to effect of convulsive agents. Possible mechanisms of this stability can be supposed, taking into account EEG results. Some clinical material, showing effectiveness of usage of adaptation to hypoxia had been presented in complex treatment of epileptic patients.

Основу естественной профилактики и лечения болезней составляют адаптационные, приспособительные реакции к факторам внешней среды и изменениям, происходящим в самом организме. Доказано, что повторяющееся

прерывистое гипоксическое воздействие успешно применяется при лечении многих заболеваний [2, 4, 8, 9, 10], хотя механизмы лечебного действия прерывистой гипоксии не вполне ясны.

В своей работе мы попытались выяснить наличие связи между судорожной и гипоксической устойчивостями и выявить возможные ее механизмы. С этой целью была проведена серия экспериментов, в ходе которых изучались закономерности формирования судорожной готовности у низкоустойчивых (НУ) и высокоустойчивых (ВУ) к недостатку кислорода крыс. В работе использована модель фармакологического киндлинга — ежедневных введений эпилептогена в подпороговых дозах.

Животных предварительно поднимали на 11000 метров со скоростью 183 м/с в барокамере. Определяли время жизни (ВЖ), то есть длительность периода от момента подъема на высоту до обратимой остановки дыхания. Из всей выборки отбирали крыс с низкой и высокой резистентностью к гипоксии (по 31 животному в каждой группе). Через 3—5 дней после определения устойчивости к гипоксии крысам ежедневно внутрибрюшинно вводили коразол в подпороговой дозе 25 мг/кг в течение 30 дней. Формирующиеся при этом судорожные реакции выражали в баллах, приняв следующую шкалу: 0 баллов — отсутствие судорожной реакции, 1 балл — миоклонические вздрагивания головы и туловища, 2 балла — клонические судороги передних конечностей, 3 балла — подъем на задние конечности (поза “кенгуру”) или мощные повторные клонические судороги, 4 балла — тонико-клонические судороги с падением животного на бок, 5 баллов — смертельные судороги или многократные падения на бок.

Среднее время жизни НУ к гипоксии животных равнялось $3,07 \pm 0,2$ минуты, ВУ животных — $11,69 \pm 0,6$ минуты ($P < 0,1$).

Первая реакция на введение подпороговой дозы коразола оказалась более выраженной у ВУ

животных (рис.1). У 3 из них 1-я инъекция этого препарата вызвала судорожные реакции интенсивностью в 1 балл (миоклонические вздрагивания мышц морды, ушей, туловища). Однако уже начиная со 2-го введения интенсивность судорожных проявлений была выше у НУ к гипоксии животных.

1,39 ± 0,26 балла у ВУ; P < 0,01). При этом в группе НУ крыс тяжесть судорожных проявлений, соответствовавшая 1 баллу, наблюдалась у 8 животных, 2 баллам — у 3, 3 баллам — у 5, 4 баллам — у 8 и 5 баллам — у 4. ВУ крысы по окончании исследования развили судорожные реакции тяжестью в 1 балл в 8 случаях, в 2 балла —

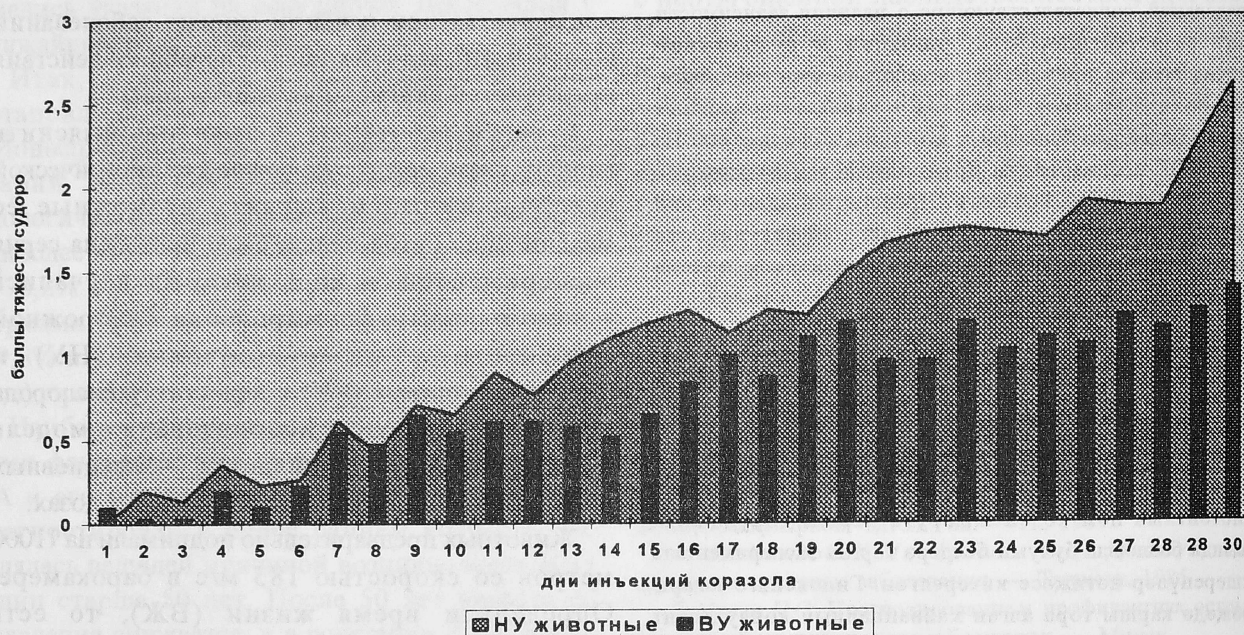


Рис. 1 Интенсивность развития судорожных реакций у крыс с различной устойчивостью к гипоксии в процессе киндлинга.

Достоверные различия в интенсивности судорожных проявлений между группами НУ и ВУ крыс обнаружались на 22-й день введения конвульсанта (P < 0,05). Средняя тяжесть реакций у НУ животных в этот день составляла 1,71 ± 0,29 балла, а у ВУ крыс — 0,97 ± 0,23 балла. В первой группе животных судорожные реакции развились у 20 крыс, причем у 5 из них тяжесть этих проявлений соответствовала 1 баллу, у 4 — 2 баллам, у 7 — 3 баллам, у одного — 4 баллам и у 3 из них наблюдались многократные падения на бок. В группе ВУ животных в этот период судорожные реакции развились только у 14 крыс, причем наиболее тяжелые судорожные проявления тяжестью в 4 балла не наблюдались ни у одного животного, а в 5 баллов — только у одной крысы. В группе ВУ животных, в отличие от НУ крыс, повышение агрессивности наблюдалось лишь у отдельных особей.

К концу формирования феномена “раскачки” средняя тяжесть судорожных проявлений в группе НУ животных примерно в 2 раза превышала таковую у ВУ крыс (2,6 ± 0,29 балла у НУ крыс и

в 6, 3 балла — в 3, 4 балла — в одном, 5 баллов — в 2 случаях. В группе НУ животных к концу формирования феномена “раскачки” судорожные реакции развились у 28 крыс, причем трое из них погибли; из группы ВУ крыс судорожными изменениями было охвачено 20 особей и только у одной они оказались смертельными.

Таким образом, проведение фармакологического киндлинга выявило наличие зависимости между судорожной устойчивостью и резистентностью к гипоксии. При большей резистентности к недостатку кислорода у животных судорожная устойчивость выше, что проявляется в более медленном нарастании судорожных реакций, чем в группе НУ животных. Выраженность эмоционально-поведенческих расстройств коррелировала с тяжестью судорожных проявлений — нарастание судорожных реакций сопровождалось нарастанием агрессивности у животных.

Вместе с тем было замечено, что в группе НУ животных развитие коразолового киндлинга протекает в 2 этапа. Первый из них характе-

ризуется появлением периодов замираний и отдельных миоклонусов, что напоминает картину малого эпилептического пароксизма у человека. Во время 2-го этапа развиваются генерализованные тонико-клонические судороги, сопровождаемые гиперсаливацией и постприступной депрессией. В группе ВУ животных лишь единичные особи проходили через второй период развития фармакологического киндлинга с нарушениями, присущими большому эпилептическому припадку.

Наша работа согласуется с исследованиями других авторов, в ходе которых была выявлена взаимосвязь между судорожной устойчивостью и резистентностью к гипоксии на других моделях эпилепсии: электросудорожного приступа [3], системного введения стрихнина и аппликаций пенициллина на сенсомоторную кору [1].

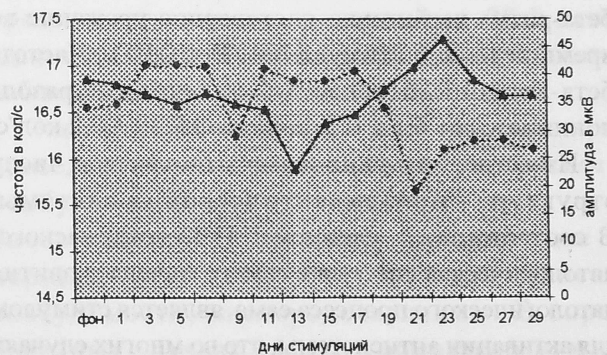
Учитывая, что устойчивость животных к действию судорожного агента зависит от резистентности к гипоксии, в своей последующей работе мы попытались выяснить механизмы этой устойчивости путем проведения ЭЭГ контроля у ВУ крыс по мере развития феномена "раскачки". Для этого через 3—5 дней после определения индивидуальной устойчивости к гипоксии крысам вживляли электроды в сенсомоторную область коры (поля 3, 4, 6 по атласу Kreig [12]), хвостатое ядро и гиппокамп. Операцию проводили под гексеналовым наркозом (150 мг/кг внутривенно). Обездвиженное животное фиксировали в стереотаксическом аппарате. Производили трепанацию черепа в точках, соответствующих расположению указанных выше структур. Координаты определяли по атласу Е.Фифковой и Дж.Маршала (Я.Буреш и др., [11]): кора — АР=0, I=3, Н=0; хвостатое ядро — АР=-2, I=2, Н=4,5—5,0 гиппокамп — АР=2,1, I=0,8—1,0, Н=3,3. В указанные точки стереотаксически вводили электроды. Индифферентный электрод крепили в носовых костях черепа. На поверхности черепа электроды фиксировали с помощью пластмассы "Норакрил". Через 3-5 дней после операции крысам регулярно в течение 30 дней вводили коразол в дозе 25 мг/кг внутривенно. Наряду с оценкой поведенческих нарушений, развивающихся в процессе последовательных стимуляций, осуществляли суммарную запись биотоков мозга с указанных структур и их частотный анализ на восьмиканальной электроэнцефалографической установке фирмы "Медикор" (Венгрия), состоящей из электроэнцефалографа и полосового анализатора.

Визуальное наблюдение и ЭЭГ регистрацию проводили сразу после введения коразола в течение получаса. На ЭЭГ анализировали свободные от эпилептиформной активности участки.

Выявлено, что в процессе развития фармакологического киндлинга у ВУ к гипоксии животных возникают определенные изменения ЭЭГ показателей в гиппокампе, хвостатом ядре и сенсомоторной коре (рис. 2). Анализируя эти изменения, мы заметили, что во всех перечисленных выше структурах по мере развития судорожной готовности наблюдается достоверное замедление основного (альфа) ритма ($P < 0,01 - 0,1$), сопровождаемое повышением его амплитуды (отличия во всех структурах достоверны, $P < 0,05 - 0,01$).

Динамика частоты и амплитуды дельта-активности в хвостатом ядре напоминает таковую в гиппокампе: медленное повышение амплитуды дельта-активности в процессе формирования

1



2

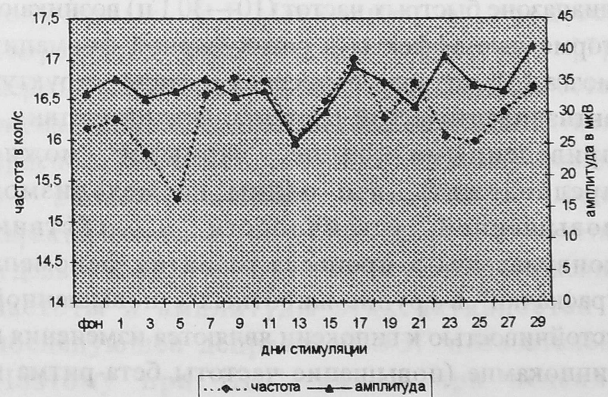


Рис. 2. Динамика частоты и амплитуды бета-ритма: 1 — в гиппокампе, 2 — в хвостатом ядре ВУ крыс при киндлинге.

феномена “раскачки” при незначительном замедлении ритма. Периоды наибольших и наименьших значений данных показателей в большинстве случаев совпадают в обеих структурах головного мозга. В то же время гиппокамп и хвостатое ядро существенно образом отличаются друг от друга характером изменения основных характеристик бета-активности по мере нарастания числа стимуляций. Так, в гиппокампе в первые 18 дней введения конвульсанта частота бета-активности значительно повышается, а амплитуда понижается. Уже после 13—14 введений коразола амплитуда бета-активности в гиппокампе достоверно снизилась с $39,1 \pm 2,6$ мкВ в фоне до $23,1 \pm 6,5$ мкВ ($P < 0,05$), и только на более поздних сроках киндлинга (после 18 дней стимуляции) обнаруживается противоположная закономерность.

В хвостатом ядре амплитуда бета-активности в течение первых 12 стимуляций остается практически неизменной, после чего претерпевает определенные колебания, в которых не прослеживается закономерности. Для частоты бета-ритма характерно достоверное урежение во время первых 6 стимуляций ($P < 0,05$). Частота бета-активности после 5-6 инъекции коразола понижается от $6,1 \pm 0,3$ кол/с до $15,28 \pm 0,2$ кол/с.

Известно, что гиппокамп относится к числу структур проэпилептической системы. В соответствии с учением Г.Н. Крыжановского, патологическая система с самого начала развития патологического процесса сама является стимулом для активации антисистемы, что во многих случаях обеспечивает купирование патологического процесса [6]. Другими авторами показано, что при электрической стимуляции гиппокампа в диапазоне быстрых частот (10—30 Гц) возникают тормозные эффекты в ретикулярной формации мозга [5], которая относится к числу структур антиэпилептической системы. В соответствии с приведенными выше данными можно предположить, что одним из механизмов повышенной устойчивости к действию конвульсанта в процессе развития феномена “раскачки” в группе животных с повышенной устойчивостью к гипоксии являются изменения в гиппокампе (повышение частоты бета-ритма в первые 18 дней введения конвульсанта и понижение его амплитуды), которые наряду с проконвульсивными эффектами с первых же

введений коразола запускают антиэпилептическую систему.

В свете изложенного становится понятным и тот факт, что первая реакция на введение подпороговой дозы коразола оказалась более выраженной у ВУ животных. В этой группе животных на более ранних сроках по сравнению с НУ животными развились изменения в гиппокампальной области.

В своей дальнейшей работе мы попытались воздействовать на эпилептический процесс, повышая устойчивость организма к гипоксии путем адаптации к недостатку кислорода. Первоначально в экспериментальных исследованиях было установлено, что адаптация к гипоксии повышает не только гипоксическую, но и судорожную устойчивость у животных. Дальнейшее изучение было проведено у 51 больного с эпилепсией (парциальной и вторично-генерализованной формами), которые не только принимали противосудорожные препараты, но и получали сеансы прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ) — 20 сеансов длительностью один час каждый. Дыхание осуществляли с использованием гипоксикатора “Био-Нова 204” в циклично-фракционном режиме. До адаптации, после 1, 4 и 20-го сеансов производили ЭЭГ контроль на 16-канальном анализаторе “Альфа-УЭБ-Т-16-01”. С помощью монополярных отведений потенциалов регистрировали суммарную спектральную мощность и спектральную мощность альфа-, тета-, дельта- и бета-1-активности в различных областях головного мозга спустя 10—60 минут после проведенного сеанса гипокситерапии. Анализировали свободные от эпилептиформной активности участки ЭЭГ.

Отмечено, что адаптация к гипоксии привела к урежению и сокращению длительности припадков, облегчению постприступного состояния. У 34 больных после ПНГ количество припадков уменьшилось на 50% и более. Сокращение числа припадков отмечалось уже при проведении сеансов ПНГ — почти в 2 раза по сравнению с фоновыми данными (рис. 3). Если в течение месяца до адаптации общее количество припадков у этих больных составляло 402, то в течение курса ПНГ оно сократилось до 227. Минимальное количество приступов наблюдалось в течение первых 4 месяцев после окончания тренировочного курса

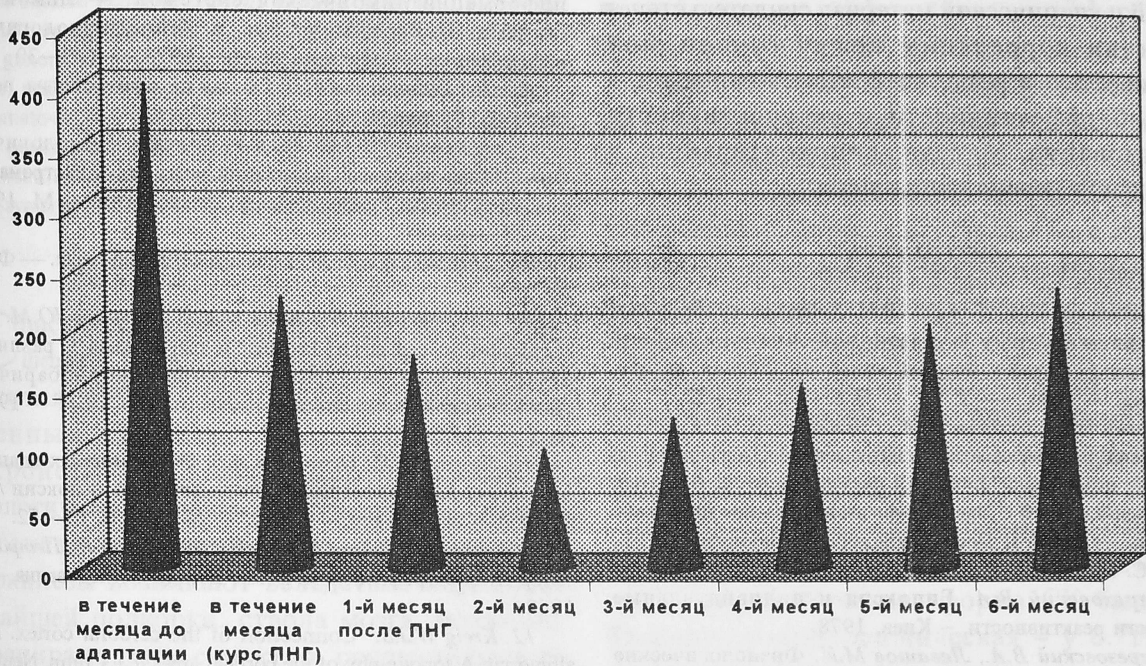


Рис. 3. Изменение количества приступов суммарно у больных эпилепсией под влиянием ПНГ.

(соответственно 177, 99, 124 и 154). После этого срока эпилептические приступы несколько участились и на 6-м месяце составили 235.

У 7 больных с фоновой частотой приступов до одного раза в месяц после гипокситерапии приступы не наблюдались в течение полугода. Среди больных с первоначальными приступами до одного раза в неделю межприступные интервалы после лечения удлинились до 2 месяцев у 4, до 3 — у 2, до 4 и 5 — у 4. У пациентки с первоначальными ежедневными приступами в течение последующего полугода возникло только 5 пароксизмов. Примерно на 1/3 удалось сократить количество приступов у 2 больных с первоначальной частотой до 3 раз в день. После лечения в ряде случаев не наблюдалось перерастания парциального приступа в генерализованный тонико-клонический приступ. Более отчетливо проявлялась аура. Стала наблюдаться приуроченность приступов к определенному времени суток. У больных, прошедших курс ПНГ, нормализовались сон и поведенческие реакции, уменьшилась агрессивность, повысилась работоспособность. Ухудшения состояния за время курса ПНГ ни у одного больного не произошло.

Компьютерная ЭЭГ в процессе гипокситерапии показала достоверное повышение суммарной спектральной мощности, а также спектральных мощностей альфа-, тета- и дельта-активности для

большинства областей головного мозга ($P < 0,05$). Максимумы данных спектров ЭЭГ приходились преимущественно на последний — 20-й день адаптации. Наибольшие значения бета-активности наблюдались после 4-го сеанса ПНГ.

Электроэнцефалографический контроль при проведении гипоксической стимуляции имеет особую важность в связи с тем, что биоэлектрические процессы, протекающие в нервных клетках и определяющие степень возбудимости, кислородозависимы. В определенных случаях вместо тормозного можно вызвать усиливающий эффект.

При проведении ЭЭГ-контроля в своих исследованиях мы опирались на результаты ЭЭГ, полученные В.Б.Малкиным в процессе непрерывно нарастающей гипоксии [7]. Первоначально он выделил фазу активации бета-ритма, которая по времени совпадает с развитием приспособительных реакций со стороны дыхания и кровообращения. Следующая фаза характеризуется активностью альфа-, затем тета- и дельта-волн, после которой возможно снижение частоты и амплитуды этих активностей с последующей депрессией ЭЭГ показателей. Поэтому при ПНГ, как и при лечении медикаментозными средствами, необходимо тщательно подбирать и корректировать режимы воздействия. Полученный нами эксперимен-

тальный и клинический материал свидетельствует о наличии корреляции между судорожной устойчивостью и резистентностью к гипоксии, а также об эффективности и перспективности использования метода гипокситерапии в комплексном лечении эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Торшин В.И. Действие судорожных агентов на животных с различной индивидуальной устойчивостью к гипоксической гипоксии // Бюлл. exper. биол. и мед. — 1983. — Т. 95. — № 6. — С. 20—22.
2. Анохин М.И., Даирова Р.А., Снегоцкая М.Н., Курочкина А.Г. Влияние прерывистых гипоксических ингаляций на некоторые показатели функций легких у детей, больных бронхиальной астмой // Эколого-физиологические проблемы адаптации. — Мат. VII Всероссийского симпозиума — М., 1994. — С. 17.
3. Березовский В.А. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности. — Киев, 1978.
4. Березовский В.А., Левашов М.И. Физиологические предпосылки и механизмы нормализующего действия нормобарической гипоксии и оротерапии // Физиол. журн. — 1992. — Т. 38. — № 5. — С. 3—12.
5. Виноградова О.С. Структурно-функциональные представления об организации процесса регистрации

информации лимбической системой. — Лимбическая система. Нейрохимические и нейрофизиологические исследования. — Пущино-на-Оке, 1973. — С.7—30

6. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. Руководство. — М., 1997.
7. Малкин В.Б. Острая гипоксия. / Экологическая физиология человека. Адаптация человека к экстремальным условиям среды: Руководство по физиологии. — М., 1979. — С. 333—405.
8. Миррахимов М.М. Болезни сердца и горы. — Фрунзе, 1971.
9. Стрелков Р.Б., Белых А.Г., Караи Ю.М. и др. Повышение сопротивляемости организма к различным экстремальным факторам с помощью нормобарической гипоксической стимуляции // Вестн. АМН СССР. — 1988. — № 5. — С.77—80.
10. Чижов А.Я., Осипенко А.В. О механизмах адаптации организма к дозированной гипоксической гипоксии // Пат. физиол. и exper. тер. — 1980. — № 1. — С. 69—72.
11. (Bures J., Petran M., Zachar J.) Буреш Я., Петрань Н., Захар И. Электрофизиологические методы исследования. — М., 1962.
12. Kreig W.J.S. Connection of the cerebral cortex. I. The albino rat. A topography of the cortical areas // J. Comp. Neurol. — 1946. — Vol. 84. — № 2. — P. 221—275.

Поступила 22.05.01.

УДК 616.743.1—009.12

Л.Ж. Миндубаева, Г.А. Иваничев, Е.Ш. Баширова

ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ МОЗГА У БОЛЬНЫХ СПАСТИЧЕСКОЙ КРИВОШЕЕЙ

Казанская государственная медицинская академия

Р е ф е р а т. Для выяснения роли различных афферентных систем в переработке сенсорного сигнала проведено исследование вызванных потенциалов мозга у больных спастической кривошеей. Были изучены акустические стволые вызванные потенциалы и соматосенсорные вызванные потенциалы. Акустические стволые вызванные потенциалы характеризовались уменьшением амплитуды и сглаженностью пиков, асимметрией межпиковых интервалов, а соматосенсорные вызванные потенциалы — увеличением амплитуды основных пиков, асимметрией латентностей пиков. Полученные результаты дают возможность установить функциональную активность отдельных сенсорных систем мозга в структуре гиперкинеза.

Л. Ж. Миндубаева, Г. А. Иваничева, Е. Ш. Баширова

СПАСТИК КӘКРЕ МУЕНЛЫ КЕШЕ БАШ МИЕНЕҢ
БАРЛЫККА КИЛГӘН ӨСТӘМӘ КӨЧЕ

Сенсор сигналын эшкәрткәндә төрле афферент системаларның эһәмиятенә ачыклык кергү өчен спастик

кәкре муенлы авырулар баш миенең барлыкка килгән өстәмә көчен тикшерүләр үткәрелгән. Барлыкка килгән акустик көүсәле (стволлы) көчләр (понтциал) һәм барлыкка килгән соматосенсор көчләр өйрәнелгән. Барлыкка килгән акустик көүсәле көчләр амплитуданың кимүе һәм пикларның сыйпалганлыгы, пиклар арасындагы интервалларның ассиметрияле булуы белән характерлана, ә барлыкка килгән соматосенсор көчләрә төп пикларның амплитудасы артуы, пикларның латентлыгы ассиметриясе булуы хас. Алынган мәгълүматлар гиперкинез төзелешендә баш миенең аерым сенсор системаларының функциональ активлыгын билгеләргә мөмкинлек бирәләр.

L.Zh. Mindubajeva, G.A.Ivanichev, E.Sh. Bashirova

GENERATED POTENTIALS OF BRAIN IN PATIENTS
WITH INTERMITTENT TORTICOLLIS

For finding out a role of different afferent systems in processing a sensory signal it was performed an investigation of brain generated potentials in patients with intermittent torticollis. There