

УДК 616.899—008.9

ПРО РОЛЬ БІОГЕННИХ АМІНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ЕПІЛЕПСІЇ

С. Д. Расін, Л. С. Ушеренко, Е. С. Котляр

*Відділ патології вищої нервової діяльності Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ*

Питання патогенезу епілепсії, незважаючи на тривалу історію їх вивчення, досі багато в чому залишаються нез'ясованими. В останнє десятиріччя дослідження епілепсії пов'язане як із з'ясуванням характеру органічних уражень головного мозку, які призводять до появи судорожних і безсудорожних припадків, так і з ретельним вивченням обміну речовин, порушення якого (внаслідок природженої схильності або набутої в процесі життєдіяльності організму) призводить до підвищеної збудливості головного мозку. Ця, так би мовити, своєрідна двоякість, властива патогенезу епілепсії, призводить до того, що одні автори гадають, ніби в основі епілепсії лежать, головним чином, гуморальні зрушення, а інші пов'язують патогенез епілепсії переважно з місцевими змінами в мозку.

Наші багаторічні дослідження обміну речовин [19] як в експериментах на тваринах, які в хронічних дослідах зазнавали електросудорожних припадків, так і у хворих на епілепсію з різною давністю і тяжістю захворювання, дозволяють припускати важливу роль порушення обміну речовин у патогенезі епілепсії, які, не будучи першопричиною, виникають у процесі захворювання та на більш пізніх етапах відіграють домінуючу роль.

В останні роки значно зріс інтерес до досліджень біогенних амінів у хворих на епілепсію [4, 5, 10, 12, 15, 16, 18, 21, 26] в зв'язку з появою нових даних про значення цих регуляторів у функції підкоркових структур [1, 8, 22, 24, 25 та ін.].

Хірургічне втручання з діагностичною і лікувальною метою при епілепсії, зокрема вживлення довгострокових електродів у різні підкоркові структури, привело до появи реальної можливості досліджувати обмін катехоламінів (КА) і серотоніну (5НТ) при лікувальній електростимуляції і частковому зруйнуванні певних структур лімбічної системи.

Ми аналізували результати комплексного вивчення обміну КА і 5НТ у 40 хворих на епілепсію, одержані до вживлення електродів у підкоркові структури, на фоні вживлених електродів у мигдалевидні утворення, поля Фореля і гіпокамп, при лікувальній електростимуляції цих структур та частковому їх зруйнуванні.

Методика досліджень

Хворим на епілепсію під рентгенівським контролем симетрично вживляли у згадані підкоркові структури по одному пучку платинових електродів (у кожному пучку було по три електроди діаметром 100 ммкм кожен, скріплені разом та ізольовані на всьому протязі, крім кінчиків, фторопластом). Відстань між електродами становила 500 ммкм. Всі хірургічні втручання провадилися нейрохірургами Н. С. Рябоконем і В. І. Нещади-

менком на базі Київської обласної психоневрологічної лікарні в нейрохірургічному відділенні для хворих на епілепсію.

Через два-три тижні після операції провадили лікувальну електростимуляцію посплідовно однієї або двох підкоркових структур по 20—30 сеансів кожної структури. Після закінчення лікувальної електростимуляції, при наявності показань, під контролем електрокортикограми провадили крапкові зруйнування під електродами (електролізис) у тій чи іншій підкорковій структурі.

Лікувальні електростимуляції здійснювали з допомогою електронного генератора імпульсів УЕІ-1. Параметри подразнення: амплітуда імпульсів від 0,5 до 5 в, тривалість імпульсу 1 мсек, частота 50 гц, тривалість подразнення 3—5 сек.

Досліджували екскрецію вільних КА — адреналіну (А) і норадреналіну (НА), дофаміну (ДА) і їх попередника—діоксифенілаланіну (ДОФА) флуориметричним методом Матліної та ін. [11]; екскрецію ваніліл-мигдалевої кислоти (ВМК) методом хроматографії за Дрессе [23] з незначною модифікацією; діоксимигдалевої кислоти (ДОМК) за Міяке та ін. [29], суми мета- і норметанефрину (МН+НМН) за Пізано [30]; вміст 5НТ в крові — нінгідриновим флуориметричним методом за Снайдером та ін. [31], пристосованим для визначення в цільній крові; екскрецію 5-оксиіндолоцтової кислоти (5ОІОК) за Уденфредом [32].

До лікувальної електростимуляції, а також у період після часткового зруйнування підкоркових структур досліджували добову екскрецію згаданих сполук. В умовах лікувальної електростимуляції вивчали екскрецію в чотиригодинній порційній сечі — до і після впливу; розрахунок мкг/г креатиніну (КА, ДОФА, ДА, МН+НМН, ДОМК) і мкг/мг креатиніну (ВМК і 5ОІОК). У період спостереження хворі одержували симптоматичне лікування, яке призначали їм до операції.

Одержані кількісні характеристики оброблені з допомогою варіаційно-статистичного методу [15].

Результати досліджень

При порівнянні показників, одержаних у всієї групи хворих на епілепсію із здоровими (табл. 1), виявлено збільшення виділення ДОФА, ДА, МН+НМН, ДОМК і ВМК, зменшення вмісту в крові 5НТ. Екскреція незмінених КА (А і НА) близька до норми.

У хворих з дуже частими випадками зменшене виділення А і НА, знижений вміст 5НТ в крові та підвищена екскреція 5ОІОК із сечею.

При більш рідких випадках вміст А і НА в сечі незначно підвищений або в межах норми, екскреція ДОФА і ДА збільшена, підвищене виділення МН+НМН, ВМК і ДОМК. Зниження 5НТ в крові менш значне, ніж у хворих з частими випадками.

У хворих на епілепсію з виразними емоціональними розладами збільшені всі показники КА обміну і зменшений вміст 5НТ в крові.

В табл. 2 наведені дані екскреції НА, ДА і вміст 5НТ в крові до і на фоні вживлених електродів у підкоркові структури. У відповідності з одержаними статистично достовірними даними на фоні вживлених

Показники обміну КА і

Група обслідуваних	n	А	НА	ДОФА
Здорові	21	$5,1 \pm 0,49$	$35,7 \pm 2,17$	$47,1 \pm 13,1$
Хворі на епілепсію	40	$6,4 \pm 0,61$	$38,8 \pm 3,1$	$84,0 \pm 11,0$
	p	$>0,1$	$>0,1$	$<0,05$
Хворі з частими випадками	9	$2,7 \pm 0,21$	$14,4 \pm 1,2$	$42,7 \pm 9,2$
	p	$<0,001$	$<0,001$	$>0,1$
Хворі з більш рідкими випадками	31	$7,5 \pm 0,8$	$44,0 \pm 6,4$	$98,0 \pm 12,0$
	p	$<0,02$	$>0,1$	$<0,001$
Хворі з вираженими емоціональними порушеннями	16	$9,1 \pm 0,7$	$59,0 \pm 2,3$	$101,0 \pm 4,2$
	p	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

електродів відзначається чітка тенденція до нормалізації згаданих показників.

При лікувальній електростимуляції кожної (окремо) з трьох підкоркових структур (табл. 3) збільшується виділення А і НА, причому це збільшення чіткіше виступає при стимуляції поля Фореля (А на 225%, НА на 140%), менше — при стимуляції гіпокампа (А на 170%, НА на 62%), при стимуляції мигдалевидних ядер статистично достовірне лише збільшення екскретованого НА (на 70%). Щодо двох інших показників обміну катехоламінів (ДОФА і ДА), то тут не відзначено чіткої закономірності. Так наприклад, при електричній стимуляції мигдалевидних утворень помітно зменшується виділення ДОФА і ДА. При електростимуляції полів Фореля і гіпокампа, навпаки, збільшується виділення ДА, а показники ДОФА залишаються на вихідному рівні. Вміст серотоніну в крові дещо знижується при електростимуляції всіх трьох підкоркових структур. Водночас відзначається зменшення виділення із сечею 5ОІОК при стимуляції мигдалевидних утворень і гіпокампа, і навпаки, деяке збільшення виділення при стимуляції поля Фореля.

Результати часткових зруйнувань, здійснених у цих структурах під контролем ЕКОГ, наведені в табл. 4, з якої видно, що часткове зруйнування згаданих підкоркових структур (через дві—шість діб) не приводить до істотних зрушень в обміні КА і 5НТ.

Обговорення результатів досліджень

Аналізуючи одержані дані, слід відзначити, що екскреція КА, їх попередників і метаболітів залежить від клінічного перебігу захворювання.

Якщо при аналізі показників, одержаних у хворих всієї групи, в цілому виявляється збільшення екскреції ДОФА, ДА, ВМК, метанефринів, ДОМК, то у хворих на епілепсію з частими випадками не тільки нема збільшення екскреції метаболітів, але відзначено зниження екскреції А і НА.

Окуджава та ін. [15] відзначають, що зменшення вмісту НА спостерігається в епілептогенних осередках, а також у гіпоталамусі, що, на думку авторів, вказує на інтегруючу роль гіпоталамічних структур у поширенні епілептичної активності і формуванні осередків. Це зменшення вмісту НА посилюється пропорціонально тяжкості судорожних випадків [26]. Зниження вмісту НА також виявлено в головному мозку у мишей

Таблиця 1

5НТ у хворих на епілепсію

ДА	ВМК	МН+НМН	ДОМК	5НТ	5ОІОК
356±40,9	2,7±0,41	610±22,0	608±22,0	0,146±0,004	4,1±0,55
503±44,0	4,4±0,74	781±80,0	804±80,0	0,119±0,004	4,8±0,61
<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001	>0,1
334±26,0	4,0±0,6	560±40,0	590±38,0	0,115±0,004	5,1±0,61
>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,001	>0,1
556±27,0	4,5±0,82	810±60,0	850±50,0	0,124±0,006	4,6±0,54
<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	>0,1
581±34,0	4,4±0,11	870±50,0	1020±50,0	0,113±0,002	4,6±0,53
<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	>0,1

при повторних аудіогенних судорожних випадках [28], при багаторазових електросудорожних приступах у щурів [20].

Водночас у дослідях з експериментальною хронічною епілепсією, викликану нанесенням на оголену поверхню кори мозку щурів порошку кобальту, не виявлено змін концентрації НА у тканинах мозку [20]. Не виявлено змін і у виділенні НА у хворих на епілепсію, у яких хвороба набуває хронічного характеру [17].

Таблиця 2
Екскреція НА, ДА і вміст 5НТ в крові у хворих на епілепсію

Досліджувані показники	n	До вживлення електродів	Після вживлення електродів	Достовірність відмінностей, p
НА	5	$45,5 \pm 4,4$	$30,3 \pm 4,3$	$< 0,02$
ДА	5	$516,0 \pm 57$	$323 \pm 30,0$	$< 0,05$
5НТ	15	$0,115 \pm 0,006$	$0,134 \pm 0,005$	$< 0,05$

Можливо, що активація біосинтезу і розпаду КА, відзначена у хворих з більш рідкими випадками, в наших дослідях є відображенням компенсаторної ролі симпатико-адреналової системи в клініці епілепсії. Це тим більш імовірно, що найвиразніша активність симпатичної нервової системи, за даними секреції КА, спостерігається у хворих з вираженими емоціонально-вольовими порушеннями, серед яких переважають хворі з найбільш рідкими судорожними випадками.

Якщо літературні відомості з питання порушень в обміні КА у хворих на епілепсію нечисленні, а іноді і суперечливі, то зниження рівня 5НТ в крові виявлено багатьма авторами [3, 9, 10]. Гадають, що це зниження перебуває в якомусь зв'язку з низьким рівнем 5НТ в тканинах мозку [27] і відіграє патогенетичну роль у виникненні випадків, будучи доказом, на думку Голуб'єва [6], слабкості гальмівних механізмів мозку, серотонін-реактивної природи. Підтвердженням цього є результати досліджень Мисюка та ін. [13] про зв'язок гальмівних явищ у центральній нервовій системі, які виникають під впливом наркотичних речовин або гіпотермії, зі збільшенням вмісту 5НТ в крові і різних структурах головного мозку. Терапевтичний ефект фенobarбітурату у хворих на епілепсію ставлять також у залежність від його здатності підвищувати 5НТ в крові і тканинах мозку [7]. Хоч 5О1ОК є основним метаболітом 5НТ, її екскреція не виявляє паралелізму з рівнем 5НТ в крові, що свідчить про різні шляхи компенсації обміну цього аміну: зі збільшенням розпаду і без нього або з переключенням шляху інактивації.

Результати досліджень, одержані при стимуляції мигдалевидних ядер, полей Фореля і гіпокампа, показують, що різні підкоркові структури відіграють неоднакову роль в регуляції обміну біогенних амінів, у функції адрено-і серотонінергічних систем. За даними Бару [2], співвідношення екскретованого НА і А прямо пропорціонально активності адренергічних механізмів центральної нервової системи. Виходячи з цього слід вважати, що стимуляція полей Фореля приводить до найбільшого зрушення активності цих механізмів, а стимуляція мигдалевидних ядер, навпаки, до найменшого. Крім того, при стимуляції досліджуваних підкоркових структур дещо збільшується вміст 5НТ в крові, і це збільшення чіткіше виражено при стимуляції мигдалевидних ядер.

З іншого боку, на фоні введених довгострокових електродів у підкоркові структури, що можна розглядати як явище механічної стимуляції

Таблиця 3
Показники обміну КА і 5НТ у хворих на епілепсію при стимуляції підкоркових структур через вживлені в них електроди

Досліджу-вана струк-тура	Умови дослід-у	n	A	НА	ДОФА	ДА	ВМК	МН+НМН	ДОМК	5НТ	БОЮК
Мигдале-видні ядра	До стиму-ляції	10	9,8±3,0	36±5,1	101±12,0	494±72	6,49±0,44	1400±180	1300±65	0,127±0,006	6,78±0,17
	Після сти-муляції	p	11,0±1,1 >0,1	61±10 <0,05	69±2,0 <0,05	297±39 <0,05	6,08±0,38 >0,5	1400±130 >0,5	1100±70 >0,1	0,148±0,005 <0,05	3,41±0,10 <0,001
Поля Фореля	До стиму-ляції		4,05±1,2	27,0±2,8	59,0±21,0	404±81	4,7±0,8	1200±200	800±80	0,120±0,01	3,0±0,5
	Після сти-муляції	8	13,2±3,8 <0,05	65,0±12,0 <0,01	81,0±31,0 >0,1	578±47 <0,05	5,4±0,7 >0,5	1500±100 >0,1	800±90 >0,5	0,128±0,008 >0,1	4,7±0,5 <0,05
Гіпокамп	До стиму-ляції		4,05±1,1	33,5±5,4	114,2±31,0	515±102	3,58±0,48	961±58	1291±162	0,126±0,005	5,34±0,95
	Після сти-муляції	6	1,0 ±2,12 <0,05	54,5±5,9 <0,05	101,8±35,0 >0,5	1021±184 <0,05	4,73±0,68 >0,2	1278±35 <0,001	2279±378 <0,05	0,134±0,008 >0,1	2,8±0,6 =0,05

Таблиця 4
Показники обміну КА і 5НТ у хворих на епілепсію після часткового зруйнування підкоркових структур

n	Умови дослід-у	A	НА	ДОФА	ДА	ВМК	МН+НМН	ДОМК	5НТ	БОЮК
11	До зруйнування	6,6±2,0	28,6±3,4	73,6±5,6	410±56	4,84±0,57	596±27	674±220	0,113±0,003	5,1 ±0,56
	Після зруйнування	5,4±1,7 >0,1	35,2±4,7 >0,1	79,2±6,2 >0,1	490±68 >0,1	4,29±0,42 >0,1	768±140 >0,1	882±170 >0,1	0,114±0,004 >0,1	3,74±0,89 >0,1

цих структур, дещо збільшується вміст 5НТ в крові і знижується виділення НА і ДА, тобто відзначається чітка тенденція до нормалізації даних показників обміну, що збігається з повним припиненням судорожних припадків або з значним їх порідшенням і трансформацією в безсудорожні або абортівні припадки.

Часткове зруйнування під електродами цих же структур не призводить до істотних зрушень в обміні КА і 5НТ.

Отже, результати дослідження показують, що при епілепсії відзначаються порушення співвідношення між активністю серотонін- і адренергічних механізмів. Тоді як вміст серотоніну в крові хворих на епілепсію зменшений, екскреція катехоламінів та їх основних метаболітів залежить від клінічного перебігу захворювання. Слід також відзначити, що при хронічній стимуляції підкоркових структур, шляхом вживлення в них електродів, спостерігається чітка кореляція між тенденцією до нормалізації НА і 5НТ та клінічною картиною.

Можна думати про різну роль катехоламінів і серотоніну в патогенезі епілепсії та вишукувати шляхи цілеспрямованого впливу на порушені механізми їх обміну.

Література

1. Алликметс Л. Х.— В сб.: Матер. симп. «Фармакол. основы антидепрес. эффекта», Л., 1970, 85.
2. Бару А. М.— В сб.: Матер. симп. «Фармакол. основы антидепрес. эффекта», Л., 1970, 57.
3. Ветрогон Ф. Г., Арчвадзе Л. Г.— В кн.: Эпилепсия, М., 1964, I, 146.
4. Громов Л. А.— Журн. невропат. и псих., 1971, 71, 1, 89.
5. Громов С. А.— Диэнцефальная эпилепсия, Автореф. дисс., Л., 1970.
6. Голубков О. З.— В сб.: Матер. конф. по эпилепсии, М., 1972, 323.
7. Ермолаев Л. М.— В сб.: Матер. конф. по эпилепсии, М., 1972, 331.
8. Ильющенок Р. Ю., Пастухов Ю. Ф.— В кн.: Адреналин и норадреналин, М., 1964, 45.
9. Ландо Л. И.— В сб.: Матер. конф. по эпилепсии, М., 1972, 319.
10. Макаров А. Ю.— В сб.: Матер. конф. по эпилепсии, М., 1972, 328.
11. Матлина Э. Ш., Киселева З. М., Софиева И. З.— Методы исслед. некоторых гормонов и медиаторов, М., 1965, 25.
12. Матлина Э. Ш., Соловьева А. Д.— В сб.: Матер. междунар. симп. по патогенезу эпилепсии, Варна, 1969, 31.
13. Мисюк Н. С., Пригун П. Н., Кореневская А. Л.— В сб.: Матер. к обмену серотонина при тормоз. сост. гол. мозга, Минск, 1965.
14. Ойвин И. А.— Патол. физиол. и эксперим. терап., 1960, 4, 74.
15. Окуджава В. М., Ветрогон Ф. Г., Мествиришвили Л. П., Левина Э. Б.— В сб.: VI конф. по нейрохимии, Л., 1972, 113.
16. Погодаев К. И.— Журн. невропат. и псих., 1971, 71, 1, 79.
17. Погодаев К. И., Турова Н. Ф., Лебедев В. М.— Укр. біох. журн., 1969, 41, 4, 348.
18. Погодаев К. И., Садовская Л. А., Вартапетян М. А.— В сб.: Матер. конф. по эпилепсии, М., 1972, 377.
19. Расин С. Д.— В кн.: Эпилепсия, М., 1964, 2, 391.
20. Шаталова А. А., Антонов Е. К.— МБК, рефераты секц. сообщ., 1961, 1, 574.
21. Colosanti B., Craic C.— Neuropharmacol., 1973, 12, 3, 221.
22. Dell H.— Chem. Ztg., 1972, 96, 8, 445.
23. Dresse A.— Pharmacol. Belgidue, 1961, 16, 5—6, 217.
24. Euler U.— Clin. Chem., 1972, 18, 12, 1445.
25. Herman Z.— Post. hig. i med. dosw., 1971, 25, 2, 277.
26. Jobe Oh., Picchioni A., Chin L.— J. Pharmacol., and Exp. Ther., 1973, 184, 1, 1.
27. Kellog C.— J. Neurochem., 1971, 2, 3, 209.
28. Lehman A.— Compt. rend. Soc. biol., 1965, 159, 62.
29. Miyake H., Joshida H., Imaizumi— Jap. J. Pharm., 1962, 12, 79.
30. Pisano J.— Clin. Chim., Acta, 1960, 5, 406.
31. Snyder S., Axelrod J., Zweig M.— Biochem. Pharmacol., 1965, 14, 831.
32. Udenfriend S., Weissbach H., Syordsma A.— Science, 1956, 123, 669.

Надійшла до редакції
26.I 1974 р.

ON ROLE OF BIOGENIC AMINES IN PATHOGENESIS OF EPILEPSY

S. D. Rasin, L. S. Usherenko, E. S. Kotlyar

Department of Pathology of Higher Nervous Activity, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Summary

Metabolism of catechol amines (CA) and serotonin (5HT) was studied in 40 patients with epilepsy. In patients with frequent (almost daily) fits excretion of adrenalin (A) and noradrenalin (NA) decreased and the content of 5 HT in blood is lowered. With more seldom fits (4—8 per month) excretion of NA is changed slightly, however, excretion of DOPA and dopamine (DA) is increased and decomposition of CA is intensified. The level of 5 HT in blood is decreased as well. Under medicinal electrostimulation of subcortical structures through the implanted electrodes the level of CA excreted with urea increases and the content of 5 HT in blood rises to some extent. At the same time under the chronic stimulation of the mentioned subcortical formations against a background of the implanted long term electrodes a clear correlation is observed between a tendency to normalization of NA, DA, 5HT and the clinical picture.