**Гнатковський Вадим Вадимович. Роль збуджуючих амінокислот і опіатних механізмів у розвитку резистентних форм епілептичного синдрому (експериментальне дослідження): Дис... канд. мед. наук: 14.03.04 / Одеський держ. медичний ун-т. - О., 2002. - 149арк. - Бібліогр.: арк. 119-149**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Гнатковський В.В. Роль збуджуючих амінокислот і опіатних механізмів у розвитку резистентних форм епілептичного синдрому (експериментальне дослідження). - Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія. - Одеський державний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2002.  У віддаленому періоді кіндлінгу відзначається підвищення чутливості до проепілептогенної дії стимуляції m-опіатних рецепторів DAMGО (2,5 нМ, в/шл), а також знижується чутливість до противосудорожної дії агоністів k- (динорфін А1-13) і d- (DADLE) опіатних рецепторів (10,0 нМ, в/шл). Показано, що ведення в інкубаційне середовище DAMGО (300 нМ) сумісно з NMDA (1,0 мкМ) в кількостях препаратів, які при самостійному вживанні не змінювали параметри досліджуваних потенціалів, супроводжувалося зростанням амплітуди першого спайка на 47% відносно такого в контролі, збільшенням (в 2,7 разів) амплітуди другого спайка при 10-мс інтервалі поміж стимулами у віддаленому періоді ЕС-кіндлінга. При парній ЕС з поміжстимульним інтервалом 100 мс на 22% зростала амплітуда другого потенціалу. Аналогічні характеристики викликаної активності встановлені в зрізах гіпокампа тварин із пікротоксиновим кіндлінгом.  Універсальний характер виявленого ефекту підтверджено на моделях генералізованого та вогнищевого епілептогенезу, викликаного в/шл застосуванням КК та NMDA. Блокування m-опіатних рецепторів за допомогою налоксону підвищувало протисудорожний ефект діазепаму відносно фармакорезистентних судорог у віддаленому періоді кіндлінгу. Зроблений висновок про важливе значення ефекту підсилення активності агоністів рецепторів збуджуючих амінокислот під впливом активації m-опіатних рецепторів в патогенезі фармакологічної резистентності судорог. | |
| |  | | --- | | У дисертації наведено узагальнення і нове вирішення проблеми вивчення механізмів взаємодії ендогенної опіатної системи й активності агоністів рецепторів збуджуючих амінокислот, які зумовлюють різні аспекти виникнення та розвитку резистентних форм епілепсії. Отримані результати свідчать, що у віддаленому періоді кіндлінгу підвищена чутливість до дії агоністів рецепторів збуджуючих амінокислот водночас пов’язана з підвищенням чутливості до епілептогенної дії агоністів m-опіатних рецепторів (DAMGО), що є важливою ланкою патогенезу резистентних форм експериментального епілептичного синдрому.   1. Віддалений період ЕС-кіндлінгу є моделлю резистентної форми епілепсії, що характеризується підсиленням виразності просудорожних ефектів, які спостерігаються при стимуляції m-опіатних рецепторів, і зниженням виразності протисудорожних ефектів, які спостерігаються при стимуляції k- і d-опіатних рецепторів. При цьому характерним є розвиток феномену підвищення судорожної готовності до дії агоністів рецепторів збуджуючих амінокислот, підсилення виразності якого відзначається при стимуляції m-опіатних рецепторів, послаблення - під впливом стимуляції k- і d-опіатних рецепторів. Виразність просудорожних ефектів активації m-опіатних рецепторів у віддаленому періоді ЕС-кіндлінгу в порівняльному аспекті перевищує виразність протисудорожних ефектів активації k- і d-опіатних рецепторів. 2. Підсилення просудорожної дії агоністів збуджуючих амінокислот відзначається при внутрішньошлуночковому та внутрішньомозковому введенні агоністу m-опіатних рецепторів DАМGО, при аплікації КК і NMDA на лобові відділи кори головного мозку, а також при їхніх внутрішньомозкових уведеннях. Це свідчить про залучення структур старої та нової кори, ретикулярної частини чорної речовини до реалізації зазначеного ефекту. 3. Під впливом DАМGО у віддаленому періоді ЕС-кіндлінгу відзначається зміна спектральної характеристики ЕЕГ у щурів у вигляді підсилення потужності хвиль q- і a-діапазонів (у 2,2 і 2,1 разу відповідно), що свідчить про активацію синхронізації ЕЕГ під впливом стимуляції m-опіатних рецепторів у новій корі та лімбічній системі. 4. В основі розвитку судорожних феноменів віддаленого періоду ЕС-амігдалярного і пікротоксин-викликаного кіндлінгу лежать синаптичні зміни в сомі пірамідних нейронів гіпокампа, що проявляється підвищенням чутливості опіатних рецепторів до судорожної дії агоністів m-опіатних рецепторів, порушенням балансу ГАМК-зумовленого гальмування і збудження, що опосередковується системою збуджуючих амінокислот. 5. Блокування за допомогою налоксону (у діапазоні доз від 0,05 мг/кг до 1,0 мг/кг) m-опіатних рецепторів у віддаленому періоді ЕС і пікротоксин-викликаного кіндлінгу доза-залежно знижує інтенсивність розвитку каїнат-викликаних судорог, що проявляється зниженням тяжкості судорог на 55%. 6. В умовах застосування налоксону відзначається потенціювання протисудорожної дії діазепаму, сумація протисудорожної дії вальпроату натрію відносно каїнат-викликаних судорог у віддаленому періоді ЕС і пікротоксин-викликаного кіндлінгу. 7. Посилення епілептогенної активності агоністів рецепторів збуджуючих амінокислот, що відзначається впродовж віддаленого періоду ЕС і пікротоксин-викликаного кіндлінгу при стимуляції m-опіатних рецепторів і здійснюється за участю нейрональних утворень гіпокампа, - є важливою ланкою патогенезу фармакологічної резистентності епілептичного синдрому. | |