

## Комплексне лікування епілепсії

УДК 616.853—092

### Проблемні питання патогенезу вогнищевої епілепсії

Зозуля Ю.П., Черченко А.П.

Інститут нейрохірургії ім.акад.А.П.Ромоданова АМНУ, м.Київ, Україна

**Ключові слова:** епілепсія, етіологія, патогенез, експериментальні моделі, епілептогенез

Дослідженню епілепсії присвячено безліч клінічних і експериментальних праць, проте й на сьогодні ще немало суперечливих положень у фундаментальних питаннях її етіології і патогенезу. Виникнення та розвиток епілепсії пов'язують з широким спектром екзогенних і ендогенних факторів (нейроінфекції, запальні процеси, черпно-мозкова травма, пухлини мозку, циркуляторні порушення, спадкові дегенеративні хвороби, токсичні фактори, метаболічні порушення, видові й генетичні фактори). Проте загальноприйняте положення про поліетіологічність епілепсії сприймають неоднозначно, і навіть як таке, що недостатньо відповідає вимогам визначення хвороби як нозологічної одиниці [9].

Більшість дослідників вважають, що для виникнення епілепсії потрібний збіг комплексу причин і умов, котрі приводять у дію одні й ті самі патогенетичні механізми, тобто епілепсія є поліетіологічним і монопатогенетичним захворюванням [1, 2, 5]. Протилежних поглядів дотримує К.І.Погодаєв [9], який на ґрунті багаторічних досліджень і теоретичних узагальнень запропонував гіпотезу про моноетіологічну і поліпатогенетичну природу епілепсії. К.І.Погодаєв за етіологічний фактор прийняв епілептичну активність (ЕА) нейронів, що «запускає» цілу низку метаболічних порушень епілептогенного типу, а різноманітність клінічних форм, що є проявом її поліпатогенетичності, пов'язує з особливостями мозкових структур, залучених до ЕА, їхніх нейрональних зв'язків, системної організації і особливостями взаємодії екзогенних і ендогенних факторів. Такі обґрунтовані, але суперечливі погляди провідних епілептологів на етіологію і патогенез епілепсії є обґрунтованими і свідчать про те, що й на сьогодні ці питання належать до складних медико-біологічних проблем.

Правильний вибір методів лікування епілепсії і ефективність їх застосування зале-

жать від адекватності уявлень про етіологію і патогенез захворювання, визначення вкладу ендогенних і екзогенних факторів ризику епілептичної готовності мозку і можливостей компенсації патологічного процесу на різних стадіях його розвитку. За умов тривалого й прогресуючого перебігу епілепсії, а також з огляду на широкий спектр її клінічних форм і проявів виникають значні складнощі щодо ретроспективного аналізу причин її розвитку, визначення первинного етіологічного фактора і оцінки значущості комплексу домінуючих (провідних) і вторинних (супутних) патогенних факторів. Щодо цього істотні переваги мають експериментальні дослідження, котрі надають можливостей моделювати впливи окремих факторів та їх поєднань і всебічно досліджувати динаміку розвитку патологічного процесу на різних його рівнях (системному, клітинному, молекулярному).

Експериментальна епілептологія формувалася як науковий напрямок й інтенсивно розвивається, використовуючи сучасні методи досліджень, застосовувані в нейрофізіології, нейроморфології, нейрохімії, молекулярній біології і генетиці. На перших етапах розвитку експериментальна епілептологія ніби підтвердила положення про поліетіологічність епілепсії. Було встановлено, що судомні реакції і біоелектричні феномени ЕА легко відтворити в експерименті шляхом різноманітних локальних і системних епілептогенних впливів на організм тварини. У цей період було досліджено і запропоновано кілька десятків експериментальних моделей, що умовно поділені на 2 категорії: 1) моделі «генералізованої епілепсії», що відтворюються шляхом загальних і системних впливів фізичних і хімічних факторів (електрошокова, гіпербарична, фото-, звукочутлива, умовнорефлекторні та ін.); 2) моделі «вогнищевої епілепсії», що відтворюються шляхом локальних впливів на окремі структури мозку електричного подразнення, охолодження, аплікацій металів

(кобальту, алюмінію, цинку, заліза та ін.) і різних фармакологічних препаратів (пеніциліну, стрихніну, коразолу, пікротоксину, аміаку, естрогену, бікукуліну, оубаїну та ін.). Дослідження на таких моделях засвідчили: епілептична реакція є універсальною неспецифічною біологічною відповіддю ЦНС на вплив шкідливих (за силою або за біологічним значенням) факторів.

Надалі для моделювання вогнищевої епілепсії стали використовувати кіркові аплікації і локальне стереотаксичне введення в глибинні структури мозку медіаторів, їх метаболітів і нейротоксичних аналогів (ацетилхолін, карбахолін, кінуреніни, каїнова кислота та ін.) із застосуванням мікроін'єкційних хемітродних систем. Перевагою таких моделей є функціональна і метаболічна адекватність вибраних епілептогенних факторів. Завдяки дослідженням на цих моделях було визначено роль активізації різних медіаторних систем у регуляції рівня епілептичної готовності мозку [8, 9] і напрямок дослідження ендогенних епілептогенних факторів [28], що виникають за умов порушення метаболізму й механізмів синаптичної дії нейрональних трансмітерів.

З метою наближення до природних умов тривалого періоду формування хвороби було запропоновано «хронічні» епілептичні моделі, серед яких найпоширенішими є кіндлінгові (електростимуляційні і фармакологічні), що створені за принципом функціональної «розкачки» (kindling) і підвищення стану епілептичної готовності мозку за тривалого застосування «підпорогових» (за силою або дозою) епілептогенних факторів [24]. За нашими даними [4, 12], досить адекватною є модель «пізнього» посттравматичного епілептичного вогнища, що формується «спонтанно» протягом тривалого часу і дозволяє дослідити динаміку розвитку патологічного процесу.

На експериментальних моделях було визначено основні електрофізіологічні феномени ЕА на клітинному і системному рівнях, шляхи та умови її поширення і генералізації, впливи різних патогенних факторів на процеси епілептичної трансформації біоелектричної активності мозку. Визначено «епілептогенні» структури, що мають низький поріг викликаної ЕА (мигдаликовий комплекс, гіпокамп, неокортекс), і структури з високим епілептичним порогом (мозочок, хвостате ядро, ядра каудальної ретикулярної формації), котрі було зараховано до так званої протиепілептичної системи. Було встановлено ефек-

ти пригнічення ЕА і «блокування» її поширення шляхом впливів на окремі мозкові структури і сформовано уявлення щодо системної організації епілептичного патологічного процесу. Це стало підґрунтям для розробки й застосування стереотаксичних нейрохірургічних методів лікування епілепсії — локального виключення епілептизованих структур, руйнування шляхів поширення ЕА та методів лікувальної стимуляції структур «протиепілептичної системи» [1, 14].

Експериментальна епілептологія визначила основні об'єкти дослідження розвитку патологічного процесу: епілептичний нейрон — епілептичне вогнище — епілептична система. Було визначено специфічні електрофізіологічні характеристики «епілептичного» нейрона — парадоксальні деполяризаційні зміни мембранного потенціалу (ПДЗ), що за своєю природою є сумарним збудливим постсинаптичним потенціалом, і такий, котрий іде за ПДЗ, високоамплітудний гальмівний постсинаптичний потенціал, що є основним фактором обмеження ЕА [36]. Встановлено, що ЕА пригнічується внаслідок активізації гальмівних інтернейронів системи від'ємного зворотного зв'язку [17]. Тобто основні електрофізіологічні процеси, що відбуваються в епілептичному нейроні, було ідентифіковано як процеси синаптичного (мембранного) походження. Епілептичні нейрони, що мають більшу частоту розрядів, ніж нормальні, використовуючи міжнейрональні зв'язки, «бомбардують» синаптичні входи інших нейронів, залучаючи їх до ЕА. За таких умов одним із можливих механізмів підтримання стану тривалого збудження можуть бути нейрональні ланцюгові системи ревербаційних (повторноциклічних) зв'язків [18]. Подібні зв'язки характерні для полісенсорних структур «епілептогенного» типу.

Універсальною ознакою епілептичного вогнища (ЕВ) є сумарна епілептична активність ансамблів епілептизованих нейронів, яка виявляється на ЕЕГ і ЕСКoГ, коли кількість таких нейронів досягає певної «критичної маси». Нейрони ЕВ мають властивості синхронізаторів ритмів, аналогічно до пейсмекерів (водіїв ритмів) нейронів у нормі, але формують при цьому стійкі генератори патологічно посиленого збудження (ГППЗ). Для ГППЗ характерними є патологічна функціональна «гомогенізація» пула нейронів, втрата функціональних і набуття патологічних властивостей, що проявляється однотипністю реакцій на різні за функціональним значенням сти-

мули. За електрофізіологічними ознаками в ЕВ виділяють 3 типи нейронів: 1) «пейсмеркерні» (40—49% популяції), тобто зі стійкими епілептичними характеристиками і відсутністю зміни активності при застосуванні функціональних тестів; 2) нейрони з нестабільними епілептичними характеристиками, що змінюють патерн активності при подразненні й підлягають гальмівному контролю; 3) «нормальні» нейрони (6—10% популяції), активність яких не супроводжується патологічними змінами мембранного потенціалу [17, 18].

Під час ЕЕГ і ЕСКoГ досліджень сумарна ЕА нейронів проявляється різноманітними епілептиформними ритмами, комплексами й феноменами (спайки, гострі хвилі, комплекси спайка-хвиля, розряди високоамплітудних гіперсинхронізованих ритмів різних частотних діапазонів), тип яких залежить від особливостей організації пейсмеркерів структури, в якій генерується ЕА, від впливів генераторів епілептичного ритму «домінантних» структур, залучених до епілептичної системи, від тривалості патологічного процесу й динаміки прогресування. На ранніх стадіях формування ЕВ чітко виявляються структурозалежні пейсмеркерні властивості у вигляді ритмічної епілептиформної активності.

Як свідчать результати електрофізіологічних досліджень, обов'язковою для формування ЕВ як якісно нового функціонального утворення є одна з таких умов: 1) недостатність гальмівних механізмів, зумовлена первинними порушеннями гальмівних інтернейронів (що мають менший запас надійності функціонування і нестійкі до впливу різних патогенних факторів); 2) посилена активізація системи позитивних зворотних зв'язків, що тривало підтримують стан збудження і долають гальмівний контроль [17, 18]. За таких умов посиленої активізації, що призводить до стійких змін мембранного потенціалу, навіть слабкі й зазвичай малоефективні оборотні синаптичні впливи можуть набувати патологічного значення. Таким чином, порушення балансу активності збудливих і гальмівних процесів у нейрональних ансамблях є вирішальним для виникнення ЕВ.

На сьогодні визначено широкий спектр нейротрансмітерів (амінокислотного і пептидного ряду), зовнішньо- і внутрішньоклітинних синаптичних модуляторів і вторинних месенджерів, інтенсивно досліджується їх роль у синаптичних процесах передачі сигналів і оцінюється їхня інформативність. Методами

фармакологічного аналізу феноменів ЕА визначено, що епілептогенні впливи однозначно корелюють з активізацією холінергічних медіаторних систем і системними та локальними порушеннями синаптичних гальмівних ГАМКергічних процесів [8, 9, 21, 29]. Вклад інших медіаторних систем у процеси епілептизації мозкових структур не є таким однозначним. Безумовно, чималу роль у «функціонуванні» ЕВ і у регуляції загального рівня епілептичної готовності мозку відіграють моноамінергічні (норадренергічні і серотонінергічні) системи передньомозкової і стовбурової ретикулярної формації, що шляхом поширення неспецифічних впливів регулюють загальний рівень активізації ЦНС. У той же час порушення в деяких ланках складноланцюгових шляхів метаболізму моноамінів можуть призвести до накопичення їхніх проміжних метаболітів, котрі виявляють властивості ендогенних епілептогенних факторів [8, 28].

Останнім часом переглянуто класичні положення медіаторної теорії щодо функціонування синаптичних систем трансмітер—рецептор. Виявлено загальні метаболічні ланки визначальних для процесів епілептогенезу збудливих і гальмівних нейрональних трансмітерів — нейрон-гліальна ГАМК-глутаматна метаболічна система [3, 26, 30]. Встановлено також, що гальмівний медіатор ГАМК за певних умов може включатися у метаболічні процеси як альтернативний енергетичний субстрат [9], і таким чином первинний дефіцит гальмівного медіатора ГАМК може бути зумовлений порушеннями енергетичного метаболізму. Останнім часом, крім іонотропних рецепторів, функціонування яких безпосередньо пов'язане з електрогенезом, визначено метаботропні глутаматні рецептори, що певним чином стосуються функціональної пластичності синаптичного апарату, в тому числі епілептогенного типу [32, 39].

Найпривабливішою для пояснення механізмів виникнення і розвитку ЕВ є гіпотеза «часткової» деаферентації Кеннона—Уорда [36], котра ґрунтується на даних нейрофізіологічних досліджень феномена підвищеної збудливості деаферентованих структур і підкріплюється даними про «епілептогенність» ГАМКергічної деаферентації та гіпотезою Вестмореленда (1972) про епілептогенну пластичність синаптичних зв'язків. Морфологічними дослідженнями встановлено, що за умов тривалих змін аферентного припливу імпульсів (аферентної стимуляції, депри-

вації, деаферентації) відбувається суттєва перебудова міжнейрональних зв'язків і синаптичної організації центрів. Подібні зміни у структурно-функціональній організації нейрональних пулів спостерігаються і в тканинах ЕВ [10]. Морфо-функціональними ознаками «епілептичних» нейронів, що їх виявляють на ультраструктурному рівні, є ознаки функціональної активізації аксонендритних синапсів, пластичні перебудови синаптичного апарату, зростання кількості синапсів «підвищеної інформативності», підвищення енергозабезпечення синаптичних процесів, активізація білоксинтезуючих і транскрипційних процесів, морфо-функціональні й пластичні зміни в мітохондріях [10, 12, 13]. Таким чином, морфо-функціональна пластичність, що є універсальною адаптаційною властивістю ЦНС, за певних умов може стати патогенним епілептогенним фактором [20]. Це положення, що впливає з результатів експериментальних досліджень, підкріплюється даними клінічних спостережень: прояви епілепсії мають вікову залежність, і ризик стосовно розвитку епілепсії значно підвищений у дитячому і юнацькому віці [2, 5, 37], тобто в періоди активізації пластичних процесів. Відомо також, що стимулятори пластичного метаболізму тканин мозку (церебралізін, ноотропіл та ін.) виявляють епілептогенні властивості.

Наслідком «часткової» деаферентації і дефектності гальмівних систем нейронального пула ЕВ є гіперактивізація нейронів, котра потребує адекватного метаболічного забезпечення. За таких умов мобілізуються власні метаболічні ресурси нейронів і активізуються альтернативні шляхи енергозабезпечення функціонування нейронів. Для «епілептичних» нейронів характерними є порушення процесів енергетичного метаболізму на рівні мітохондріальних систем дихального ланцюга, окислювального фосфорилування й синтезу АТФ [9, 11, 12, 16, 27]. У тканинах ЕВ переважають процеси гліколізу й значно активізовані вільнорадикальні реакції [7,9]. Припускається, що в «епілептичних» нейронах генерація ЕА здійснюється за рахунок альтернативного енергетичного джерела — енергії іонних електрохімічних потенціалів [29]. Зниження синтезу АТФ і одночасно зростання потреби в енергетичних ресурсах для синаптичних процесів та прискореного обміну біологічно активних речовин (ферментів, медіаторів) утворюють своєрідне зачароване метаболічне коло, що призводить до функціонального вис-

наження і деструктивних змін та визначає прогресивність перебігу епілепсії. Одним із метаболічних факторів, визначальних для «вторинних» деструктивних процесів у тканинах ЕВ, є надмірна активізація вільнорадикальних реакцій перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що призводить до ураження нейрональних мембран [7, 9]. Достатня «захистна» активізація антиоксидантних систем може певною мірою утримувати процеси ПОЛ у «безпечних» рамках [12], і за таких умов вільнорадикальні реакції виступають як фактор посилення пластичних процесів [20].

Останнім часом об'єктом прискіпливого дослідження епілептології є морфо-функціональна система нейрон—гліоцит—капіляр (Н—Г—К), що представлена спеціалізованою спільнотою клітин, об'єднаних загальними функціями й метаболізмом, і в якій складаються умови для тривалого функціонування епілептизованих нейронів [1, 9, 32]. ЕА, що виникає на рівні нейрональних мембран, залежить від оточення нейрона і нейрональних популяцій, від скоординованості енергетичного, медіаторного й білкового (пластичного) обміну на рівні системи Н—Г—К. Регулюють функціонування цієї системи біоелектрохімічні механізми, що посилюють взаємозв'язок і взаємозалежність її елементів. При «зарядці» і «розрядці» епілептичних нейронів відбувається безперервна взаємодія нейронів з гліальними клітинами-сателітами за рахунок енергії електрохімічних потенціалів іонів на основі мітохондріальних насосів в нейронах і глії, котрі працюють синхронно [9, 26]. Шляхом обміну метаболічних посередників епілептичний нейрон може активізувати енергетичні й білоксинтезуючі процеси в гліюцитах, що призводить до гіперплазії глії. У свою чергу, регенерація внутрішньоклітинних структур гліоцитів, котрі беруть активну участь у епілептогенезі, сприяє адаптивним і компенсаторним процесам у системі Н—Г—К. Не викликає сумніву, що ЕА супроводжується значними вторинними порушеннями метаболізму. Але значущість метаболічних факторів у епілептогенезі полягає в тому, що зрушення енергетичного й пластичного метаболізму в нейронах і гліюцитах мають епілептогенні особливості і, певно, є первинними щодо їхньої здатності генерувати ЕА.

Особливості енергетичного метаболізму й енергозабезпечення синаптичних процесів визначають функціональну пластичність синаптичного апарату нейронів [38]. При епілептогенезі вони є фактором забезпечення функц-

іонування мембранних механізмів синаптичного апарату в режимі ЕА, що супроводиться змінами метаболізму мембранних фосфоліпідів, пластичними й конформаційними перебудовами синаптичних мембран і рецепторів і зміною їхніх функціональних властивостей епілептогенного типу [9, 15, 40]. Нещодавно в тканинах мозку тварин, генетично схильних до епілептичних проявів, виявлено специфічні модифікації ГАМК і NMDA-глутаматних рецепторів [19, 29, 39]. Це підтверджує положення про формування епілептогенних властивостей нейронів на синаптичному і рецепторному (мембранному) рівнях, в основі яких можуть бути порушення генетичного походження.

Загальні положення про співвідношення епілептогенних факторів зовнішнього середовища і ендогенної генетично зумовленої схильності до епілепсії на сьогодні наповнюються новим змістом. Генетичні дослідження виявляють при епілепсії комплексні порушення на рівні ядерного й мітохондріального генетичного апарату нейронів і сателітних гліоцитів. Відтворюють карти генів хворих на епілепсію, визначають напрямки корекції «епілептогенної» генетичної дефектності [22, 31]. У експериментальних тварин помічено HLA-MNSs-соційовану схильність до судомних епілептичних реакцій, в клітинах мозку тварин з аудіогенною епілепсією виявлено диференційовану експресію гена *c-fos*. Встановлено, що енергетичні процеси на рівні мітохондріальних систем дихального ланцюга і окислювального фосфорилування істотно впливають на генетичний код нервових клітин. У свою чергу, особливості функціонування мітохондріальних ферментних систем є генетично зумовленими [6, 11, 16]. Останнім часом прихильно досліджують мітохондріальний, незалежний від ядерного, генетичний апарат клітин [25, 33]. Визначено мутації мітохондріальних генів при міопатіях, дегенеративних захворюваннях ЦНС, що супроводжуються судомною, і при епілепсії [2, 34, 35]. Епілепсію пов'язують з гомоплазмичною Ser(UCN) мутацією мітохондріальної tРНК [34]. Припускають, що саме мітохондріальна генетична патологія може бути вирішальним фактором розвитку епілепсії, на підставі чого епілепсію вважають мітохондріальною генетичною хворобою [16, 22, 31, 35].

Таким чином, аналізуючи етапи розвитку патологічного процесу на системному, нейрональному і молекулярному рівнях, робимо висновок про те, що епілепсія виявляється

як патологія збудливих нейрональних мембран (зміни їхніх фізико-хімічних властивостей і функціональних можливостей синаптичних рецепторних комплексів) і мітохондріальних мембрано-компартменталізованих ферментних комплексів (систем енергозабезпечення), що є наслідком генетично зумовлених особливостей енергетичного і пластичного метаболізму.

#### Список літератури

1. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг. — Л.: Медицина, 1980. — 200 с.
2. Болдырев А.И. Эпилепсия у детей и подростков. — М.: Медицина, 1990. — 318 с.
3. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Астроглия и ее роль в эпилептогенезе // Неврологический вестник. — 1993. — Т.25. — Вып.1—2. — С.116—119.
4. Зозуля Ю.П., Черченко А.П. Механізми розвитку епілепсії після легкої черепно-мозкової травми // Акад. мед. наук. — 1995. — № 1. — Т.1. — С.35—47.
5. Карлов В.А. Эпилепсия. — М.: Медицина, 1990. — 355 с.
6. Никольский Ю.К. Цикл трикарбоновых кислот и генетический код // Биофизика. — 1983. — Вып.1. — С.133—134.
7. Никушкин Е.В. Перекисное окисление липидов в ЦНС в норме и патологии // Нейрохимия. — 1989. — Т.86. — №1. — С.124—145.
8. Поздеев В.К. Медиаторные процессы и эпилепсия. — Л.: Наука, 1983. — 112 с.
9. Погодаев К.И. Эпилептология и патохимия мозга. — М.: Медицина, 1986. — 285 с.
10. Семченко В.В., Ерениев С.И., Степанов С.С., Генне Р.И. Синаптоархитектоника коры большого мозга человека при хронической гипоксии и эпилептизации мозга // Арх. анат., гистол. и эмбриол. — 1990. — № 7. — С.40—44.
11. Райгородская Д.И., Медведев А.Е., Горкин В.З. и др. Изменения каталитических свойств митохондриальных моноаминоксидаз при аудиогенной эпилепсии в эксперименте // Вопр. мед. химии. — 1991. — Т.37. — Вып.2. — С.46—48.
12. Черченко А.П. Структурно-функциональные и метаболические основы формирования посттравматической эпилепсии // Современные представления о патогенезе закрытой черепно-мозговой травмы. — К.: Задруга, 1996. — С.108—174.
13. Черченко А.П. Ультроструктурні порушення у тканинах посттравматичного епілеп-

- тичного вогнища у кролів //Нейрофізіологія.—1999. — №5. — С.408—411.
14. Шрамка М., Чхенкелі С.А. Эпилепсия и ее хирургическое лечение. — Братислава: Веда, 1993.—290 с.
  15. Akiyama K., Yamada N., Sato M. Increase in ibotenate-stimulated phosphatidylinositol hydrolysis in slice of the amygdala/hyriiform cortex and hippocampus of rat by amygdala kindling. // Exp. Neurol.—1987 — V.98, №3. — P.499—508.
  16. Antozzi C.,Franschetti S.,Filiппini G. et al Epilepsia partialis continua associated with NAKH-coenzyme Q reductase deficiency. // JNeurol. Sci.—1995 — V.129, №2. — P.152—161.
  17. Ayala G., Matsumoto H., Gummit R.J. Excitability changes and inhibitory mechanisms in neocortical neurons during seizures. //J. Neurophysiol.—1970 —V.33, №1. — P.73—85.
  18. Ayala G.,Kichter M.,Gummit R.J. et al Genesis of interictal spikes. New Knowledge of cortical feedback system suggests a neurophysiological explanation of brief paroxysms. // Brain Res.—1973. — V.52.— P.1—17.
  19. Cocito L., Bianchetti A., Bossi L. et al. GABA and phosphatidylserine in human phosphosensitivity: a pilot study. //Epilepsy Res.—1994 — V.17, №1. — P.49—53.
  20. Cherchenko A.P. Post-Traumatic Metabolic Shifts and Epileptogenic Plasticity in the CNS. //Neurophysiol.—1998 — V.30, №6. — P.405—407.
  21. Ke Kyen P.P.,Marescau B.,Macdonald R.L. Epilepsy and the GABA-hypotesis, a brief review and some examples. //Acta Neurol. Belg.—1990. — V.90, №1 — P.65—81.
  22. Kelgado-Escuetta A.V., Serratos J.M., Liu A. et al. Progress in Mapping Human Epilepsy Genes. //Epilepsia.—1994. — V.35, Suppl.1. — P.29—40.
  23. Kubeau F.,Sherwin A.L.,kliver A. et al. Excitatory amino acids modulate phosphoinositide signal transduction in human epileptic neocortex. //Epilepsia—1992 — V.33, №2. — P.255—262.
  24. Goddard G.V., Morrel F. Chronic progressive epileptogenesis induce by focal stimulation of brain. //Neurol.—1971. — V.21. — P.393—397.
  25. Graeber M.B., Muller U. Recent developments in the molecular genetics of mitochondrial disorders. // J. Neurol Sci.- 1998. — V.153, №2 — P.251—263.
  26. Grisar T. Glial and neuronal Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup> pump in epilepsy. //Ann. Neurol.—1984. — V.165. — P.128—134.
  27. Kunz W.S., GoussakoV.I.V., Beck H., Elger C.E. Altered mitochondrial oxidative phosphorylation in hippocampal slice of kainate- treated rats. // Brain Res.—1999 — V.826, №2. — P.236—242.
  28. Lapin I.P. Kynurenines and seizures. //Epilepsia.—1981. — V.22, N1. — P.257—265.
  29. MacKonald R.L. Molecular Biology of GABAa Receptors: Implications for Epilepsy. //Epilepsia—1993. V.34, Suppl.6 — P.2—16.
  30. Morara S.,Brecha N.,Marcotti W. et al Neuronal and glial localization of the GABA transporter GAT—1 in the cerebellar cortex. // Neuro Report.—1996. — V.7, N18. — P.2993—2996.
  31. Mc Namara J.к. Identification of Genetic Keffect of an Epilepsy: Strategies for Therapeutic Advances. //Epilepsia.—1994.— Suppl.1. — P.51—57.
  32. Neary J.T, Rathbone M.P., Cattabeni F. et al Trophic actions of extracellular nucleotides and nucleosides on glial and neural cells. //Trends Neurisci.—1996 — V.19, N1.— P.13—18.
  33. Taylor R.W.,Chinnery P.F., Turnbull K.M., Lightowlers R.N. Selective inhibition of mutant human mitochondrial KNA replication in vitro by peptide nucleic acids. //Brain Kev—1991 — V.13, N3. — P.167—173.
  34. Schuelke M., Bakker M., Stoltenburg G. et al. Epilepsia partialis continua associated with a homoplasmic mitochondrial tRNA (Ser(UCN) mutation. //Ann. Neurol.—1998 — V.44, N4. — P.700—704.
  35. Torbersen T., Mathiesen E., Aasly J. Epilepsy in a mitochondrial disorder. //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry—1991 — V.54, №12. — P.1073—1076.
  36. Ward A.A. The epileptic neuron: Chronic foci in animals and man. //Basic Mechanisms of Epilepsy. Boston: Little Brown.—1969 — P.263—288.
  37. Westerlain C.G., Shirasaka Y. Seizures, brain damage and brain development . (Review). // Brain and Kevelopment—1994 — V.16, №4. — P.279—295.
  38. Wong R.K.S., Browning M., Haganiz R.L. et al Receptor Phosphorylation and Brain Function. //Epilepsy—1993 — V.34, Suppl.6. — P.1—12.
  39. Yen C., Bonhaus K., Nadler J. N-mrthyl-K-aspartate receptor plasticity in kindling: quantitative and qualitative alterations in the N-methyl-K-aspartate receptor-channel complex. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA—1989 — V.86 — P.8157—8160.
  40. Youric K.L.,La Placa M.C.,Meyerhoff J.L. Norepinephrine-stimulated phosphatidylinositol metabolism in genetically epilepsy-prone and kindled rats. //Brain Res.—1991 — V.551, №1—2. — P.315—318.

Проблемные вопросы патогенеза очаговой  
эпилепсии

Зозуля Ю.А., Черченко А.П.

Проанализированы проблемы эпилептогенеза на системном, нейрональном и молекулярном уровнях, механизмы формирования эпилептического очага и роль в этих процессах морфо-функциональных и метаболических нарушений в системе нейрон—глия, а также роль митохондриальных генетических факторов.

The problems of the focal epilepsy patogenesis

Zozulja Yu.A., Cherchenko A.P.

This work analyzed the issue of the epileptogenesis on the systemic, neuronal and molecular levels, the mechanisms of epileptic focus formation and role in these processes the morpho-functional and metabolic disorders in neuron-glia system and mitochondrial genetic factors.

---

**КОМЕНТАР**

*до статті Ю.П.Зозулі, А.П.Черченко «Проблемні питання патогенезу вогнищевої епілепсії»*

Робота становить собою оригінальне глибоке і змістовне дослідження фундаментальних питань патогенезу вогнищевої епілепсії. Спираючись на власний досвід досліджень патогенезу епілепсії і сучасні досягнення експериментальної епілептології, авторами статті на високому професійному рівні розглянуто, проаналізовано і узагальнено провідні аспекти механізмів епілептогенезу на системному, клітинному і субклітинному рівнях. Критично розглянуто деякі спірні і недостатньо визначені питання етіології і патогенезу епілепсії та її адекватного експериментального моделювання. Авторами обґрунтовано оригінальні ідеї щодо епілептогенної морфо-функціональної пластичності ЦНС і ролі тривалої метаболічної адаптації епілептогенного спрямування в системі нейрон—глія—капіляр у механізмах епілептогенезу і формуванні епілептичного вогнища.

Стаття має теоретичне і практичне значення, корисна для спеціалістів у галузі експериментальної і клінічної епілептології.

*проф. Лапоногов О.О.  
Інститут нейрохірургії  
ім. акад. А.П.Ромоданова  
АМН України*