

Патологічні зміни серця за умов моделювання судомного синдрому різної етіології

Н.А. Колесова, Л.В. Натрус, Т.С. Брюзгіна, В.І. Литвиненко, Н.М. Сухарева, С.М. Чухрай

Науково-дослідний інститут експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ; e-mail: Lnatrus@mail.ru

На щурах лінії Вістар проведено комплексне дослідження за допомогою гістохімічних, патоморфологічних, електронно-мікроскопічних і біохімічних методів з відтворенням електрошокової ($n=30$) та коразолової ($n=20$) моделей судомного синдрому, визначено основні механізми ушкодження міокарда. Вперше встановлено, що патологічні зміни серця за електрошокового (ЕШСС) та коразолового (КСС) судомного синдромів мають однонаправлений характер, але за першого ступінь їх проявів більша. Показано, що структурним підґрунтям становлення патології міокарда є поєднана зміна мікросудин і скоротливого міокарда з основним акцентом на розвитку контрактурних змін кардіоміоцитів та спазму міжм'язових капілярів, що зумовлює погіршення кровообігу та зменшення постачання кисню до робочих клітин. Структурні зміни міокарда розвиваються на фоні енергетичних зсувів, які гістохімічно виявляються вірогідним зниженням у кардіоміоцитах активності сукцинатдегідрогенази (з $2,65 \pm 0,03$ в контролі до $2,15 \pm 0,02$ од. за ЕШСС та до $2,25 \pm 0,02$ од. за КСС) та підвищенням –лактатдегідрогенази (з $2,20 \pm 0,01$ в контролі до $2,55 \pm 0,01$ од. за ЕШСС та до $2,45 \pm 0,01$ од. за КСС), що відображає розвиток у міокарді ознак тканинної гіпоксії. Біохімічно встановлене також зростання розпаду та зниження синтезу АТФ (на 43% за ЕШСС та на 41% за КСС). Усе це свідчить про наявність за відтворення електрошокової та коразолової моделей судомного синдрому гіпоенергетизму. Отримані результати комплексних досліджень дають змогу вважати, що адекватне раціональне лікування і профілактика судомного синдрому (великої та малої епілепсії) вимагає не тільки підбору антиконвульсантів, але і медикаментозної корекції найбільш порушених ланок енергетичного обміну за допомогою антигіпоксантів і антиоксидантів.

Ключові слова: електрошоковий та каразоловий судомний синдроми; серце; метаболізм; структура; патогенез.

ВСТУП

Розвиток епілептичних нападів зумовлений спонтанною локальною або генералізованою нестабільністю мембран кіркових нейронів, що може бути спричинено успадкованими чи вторинно набутими особливостями метаболічних процесів: дисбалансом збуджувальних і гальмівних нейротрансмітерів. В експериментальних умовах епілептична реакція, або ситуаційно зумовлені судомні напади, виникають за різних причин, найважливішими з яких є: подразнення головного мозку електричним

© Н.А. Колесова, Л.В. Натрус, Т.С. Брюзгіна, В.І. Литвиненко, Н.М. Сухарева, С.М. Чухрай

струмом, інтоксикації (отруєння), механічна черепно-мозкова травма, гостра гіпоксія тощо. Вважають, що провідним патогенетичним чинником цієї реакції є набряк мозку [1-4].

Клінічно виділяють 2 варіанти перебігу захворювання: велика і мала епілепсії. Велика епілепсія характеризується потужними нервовими розрядами в усіх ділянках головного мозку, напад продовжується не більше ніж 5 хв; свідомість при цьому глибоко порушена (кома). Мала епілепсія охоплює таламокортикальну активуючу систему мозку. У хворого

розвиваються судомні скорочення м'язів, зазвичай в ділянці голови, особливо мигання очей; судомний напад характеризується короточасним (декілька секунд) відключенням свідомості [3,5].

Показано, що в експериментальних умовах великий епілептичний напад відповідає електрошоковому судомному синдрому (ЕШСС), а малий – коразоловому (КСС). Стан внутрішніх органів в таких ситуаціях мало досліджений, що утруднює оцінку механізмів розвитку цієї патології і розробку адекватних лікувальних фармакологічних схем [6,7]. Незважаючи на існуючий інтерес до досліджень, присвячених проблемі судомного синдрому, багато аспектів патогенезу, діагностики, перебігу та фармакологічної корекції цієї патології вивчені недостатньо. Створення моделей судомних станів, адекватних клінічному еквіваленту, нині розглядається як один з найбільш перспективних шляхів, що дає змогу не тільки наблизитися до розуміння патофізіологічних механізмів епілептогенезу, але й розробити на їх основі способи раціональної терапії. Проте в літературі практично відсутні дані щодо об'єктивізації патології в життєво важливих органах і, особливо, серці під час нападу судом від функціональної активності якого залежить життєдіяльність організму в цілому.

Мета нашої роботи – вивчити механізми розвитку патології серця за ЕШСС і КСС.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на щурах-самцях лінії Вістар масою 170-200 г. Електрошокову модель відтворювали (n=30) дією електричного струму силою 50 мА впродовж 0,5 с раз на тиждень протягом 3 міс, коразолову модель (n=20) – введенням коразолу (пентілентетразол, «Sigma», США) внутрішньоочеревинно в дозі 80 мг/кг одноразово. Про модель судили за наявністю клінічних ознак судомного синдрому: ЕШСС – розвитку клоніко-тонічних судом зі втратою

свідомості і за КСС – розитком орально-лицьових судом і окремих посмикуваннях скелетної мускулатури тулуба без втрати свідомості.

Гістохімічне вивчення активності окисно-відновних ферментів у міокарді проводили на кріостатних зрізах свіжозамороженої тканини серця товщиною 10 мкм. Досліджували активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) за Нахласом і співавт., лактатдегідрогенази (ЛДГ) за Гессом, Скарпеллі і Пірсом, а також НАД-Н ДГ та НАДФ-Н ДГ за Фарбером. Активність ферментів вивчали напівкількісним методом. Гістохімічні методи та контролю до них взяті з посібника Пірс [8]. Патоморфологічне та електронно-мікроскопічне дослідження проведені за загальноприйнятими методиками.

Вміст аденілових нуклеотидів у міокарді щурів визначали методом високовольтного електрофорезу на папері з наступною спектрофотометрією при довжині хвилі 260 та 290 нм. На підставі отриманих результатів розраховували показники, які характеризують стан енергетичного обміну: суму аденілових нуклеотидів АТФ, АДФ і АМФ, співвідношення АТФ/АДФ, аденілатний енергетичний заряд Аткинсона (АЕЗ) за формулою $АЕЗ = (АТФ + 1/2АДФ) / (АТФ + АДФ + АМФ)$; індекс фосфорилування (ІФ) за співвідношенням $ІФ = АТФ / (АДФ + АМФ)$; порівнювальний коефіцієнт (Кпор.) за формулою $Кпор. = (АТФ + АМФ) / АДФ$ [9,10]. Вірогідність отриманих результатів оцінювалася за критерієм t Стьюдента. Результати вважали вірогідними при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Морфологічне вивчення змін у серці щурів після відтворення ЕШСС протягом 3 міс показало розвиток у міокарді комплексу патологічних процесів. У різних відділах міокарда виявлявся вогнищевий набряк саркоплазми і ядер кардіоміоцитів, розпушення міофібрил. Поперечна посмугованість

саркоплазми кардіоміоцитів у таких локусах слабо або зовсім не контурується. В деяких ділянках виявляються ознаки контрактурних змін кардіоміоцитів, котрі часто поєднуються з пікнотичними змінами ядер, які зменшені в розмірах і гіперхромні.

Спостерігалось локальне нерівномірне розширення просвітів міжм'язових капілярів і заповнення їх елементами крові. Але на більшій площі гістологічних зрізів серця капіляри спазмовані, не містять формених елементів крові, що може бути підґрунтям ішемізації міокарда і розвитку в ньому гіпоксії.

Моделювання ЕШСС не викликало в міокарді особливих клітинних реакцій, за виключенням вогнищового помірного збільшення кількості тканинних базофілів навколо мікросудин. Частина тканинних базофілів знаходилася в стадії дегрануляції, що може свідчити про напруженість у серці за ЕШСС місцевих регуляторних систем.

Міжм'язова сполучна тканина в деяких місцях розпушена, помірно набрякла. Мікроскопічно виявляється також ознаки незначного вогнищового збільшення кількості колагенових волокон, які розподіляються переважно навколо міжм'язових мікросудин.

Вказані структурні зміни міокарда поєднуються з метаболічними порушеннями, зокрема – енергетичного обміну (табл. 1, рис. 1).

Так, активність СДГ у кардіоміоцитах правих і лівих відділів серця вірогідно знижується з $2,65 \pm 0,03$ до $2,15 \pm 0,02$ од. При цьому відбувається зменшення кількості темно-синіх зерен диформазау, нерівномір-

не збільшення їхніх розмірів (див. рис. 1, а, б). Водночас підвищується активність ферментів гліколізу, про що свідчить збільшення в саркоплазмі кардіоміоцитів зерен кінцевого продукту гістохімічної реакції, а також лінійного диформазау з $2,2 \pm 0,04$ од. у контролі, до $2,55 \pm 0,01$ од. у дослідних тварин (див. рис. 1, г, д). Встановлене підвищення в кардіоміоцитах активності ЛДГ в умовах погіршеного кровопостачання в кардіоміоцити кисню можна розцінювати як розвиток компенсаторно-приспосувальних реакцій при зниженні тканинного дихання. Таке підвищення рівня гліколізу спричинює лише незначне зниження активності метаболічних шляхів термінального окиснення, що документується зниженням активності НАД-Н ДГ з $2,70 \pm 0,03$ од. в контролі до $2,60 \pm 0,02$ од. в експерименті. Порівняльний аналіз механізмів розвитку ушкодження серця за ЕШСС та КСС показав, що за умов виникнення судом різної етіології основні механізми розвитку збігаються, але ступінь енергетичних зсувів і структурних змін вища за відтворення ЕШСС, хоча різниця і не вірогідна (рис. 1, в, е).

Деталізація патологічних змін у серці за ЕШСС і КСС проведена за допомогою методу електронної мікроскопії. Ультраструктурний аналіз показав, що під впливом судом, що моделювалися, міокард зазнає змін, які мають різну ступінь структурних порушень. Ділянки зі значними змінами чергуються з менш зміненими. Найбільш характерною особливістю ультраструктури кардіоміоцитів є їх перескорочення (рис. 2). Ознаками цього є зменшені розміри та округла або витягнута, залежно від площини зрізання, форма цих

Таблиця 1. Гістохімічний показник активності (од.) окисно-відновних ферментів в міокарді щурів з моделлю електрошокового та коразолового судомного синдрому ($M \pm m$; $n=7$)

Група тварин	Сукцинатдегідрогеназа	Лактатдегідрогеназа	НАД-Н ДГ
Контроль	$2,65 \pm 0,03$	$2,20 \pm 0,01$	$2,70 \pm 0,03$
Електрошоковий судомний синдром	$*2,15 \pm 0,02$	$*2,55 \pm 0,01$	$2,60 \pm 0,02$
Коразоловий судомний синдром	$*2,25 \pm 0,02$	$*2,45 \pm 0,01$	$2,65 \pm 0,02$

* $P < 0,05$ порівняно з контролем.

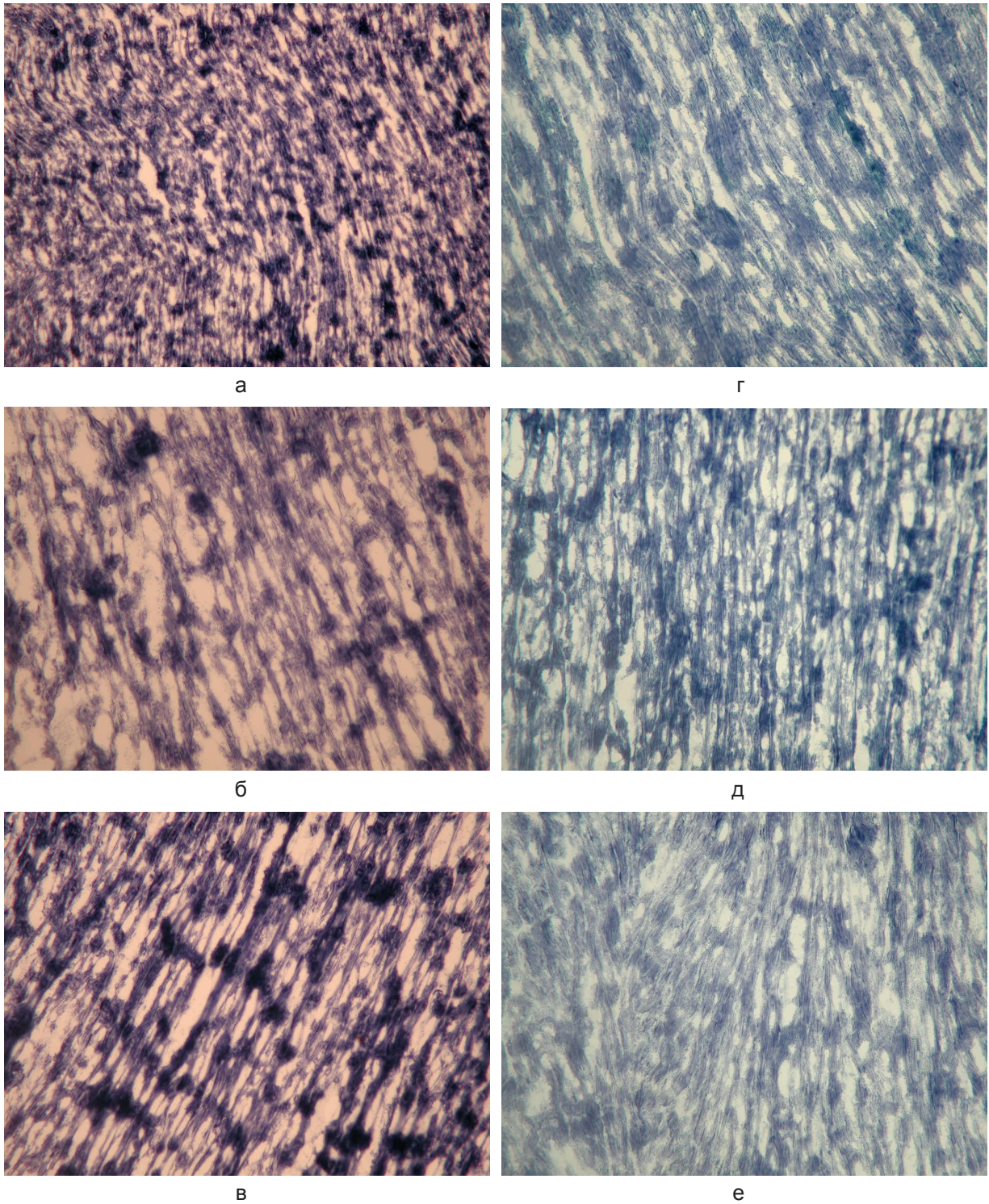


Рис. 1. Зміни активності ферментів дихання та гліколізу в кардіоміоцитах лівого шлуночка серця шурів за електрошокового та коразолового синдромів:

а, б, в – сукцинатдегідрогеназа; г, д, е – лактатдегідрогеназа; а,г – контроль, б, д – електрошоковий судомний синдром, в,е – коразоловий. Зб.: а,б,в,д – об. 10, ок. 10; г,е – об. 20, ок. 10

клітин, складчастість їх сарколемальної поверхні, стан міофібрилярного апарату. В кардіоміоцитах спостерігаються порушення типової будови саркомерів, які набувають різної поширеності і виразності. Більшість саркомерів мають зменшені розміри, внаслідок зближення Z-ліній. Навіть у межах однієї клітини можна спостерігати ділянки нерівномірно скорочених саркомерів і саркомерів з дилатованими міофібрилами. Подекуди ділянки Z-ліній, де кріпляться актинові міофібрили, потовщені, деструктуровані, як і самі міофібрили.

Зазнають змін і вставні диски, в яких відмічається збільшення довжини десмосомальних контактів при зменшенні відстані між ними, тобто зменшується протяжність простих контактів. У кардіоміоцитах без ознак перескорочення порушується паралельний хід міофібрил, їх розходження та локальний лізис. Усе це свідчить про суттєві порушення скорочувальної функції в міокарді лівого шлуночка. Слід відмітити, що всі ці зміни відбуваються на фоні ушкоджень в енергетичному апараті кардіоміоцитів – мітохондріях, в яких розвивається патологія мембран, особливо внутрішніх (див. рис.2).

Просвіт багатьох кровоносних мікросудин заповнений форменими елементами крові та коагульованою плазмою, що є ознакою розвитку гіпоксичного стану в міокарді. Ендотеліоцити мозаїчні за ультраструктурою, внаслідок появи клітин з підвищеною електронною щільністю, в яких не можливо розрізнити органели, що є проявом апоптозу. Витонченість периферичних ділянок ендотеліоцитів є компенсаторною реакцією, спрямованою на зменшення шляхів трансцитозу.

Аналіз отриманих результатів ультраструктурних досліджень за двох моделей показав, що направленість і характер субклітинних змін міокарда однакові, однак ступінь їх прояву менша за відтворення КСС. Це також свідчить про більшу ймовірність зворотного розвитку патологічних змін міокарда за цієї моделі, котра, як відомо, в клініці відображає зміни, що характерні для малої епілепсії.

Паралельно з гістохімічним вивченням енергетичного обміну в серці дослідних тварин були також впроваджені біохімічні дослідження, які показали, що через 3 міс після моделювання ЕШСС у серці щурів відмічено значне зниження АТФ (на 43%) і суми аденілових нуклеотидів (на 28%) порівняно з інтактною групою та зниження

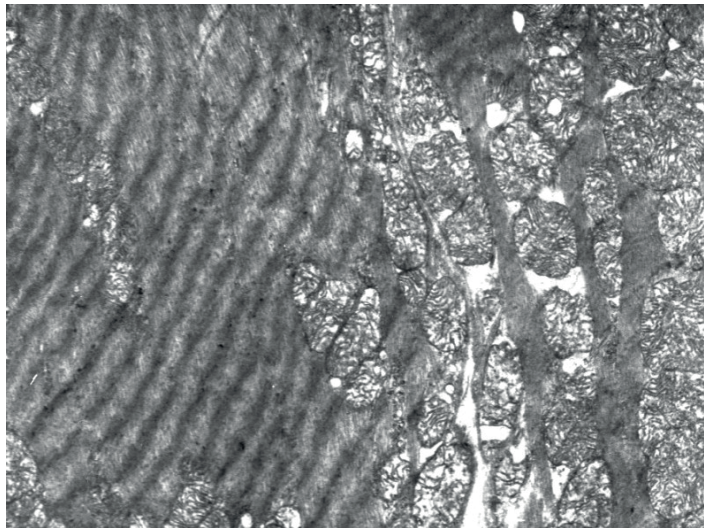


Рис. 2. Контрактурні зміни кардіоміоцита та деструкція крист мітохондрій лівого шлуночка за електрошокового судомного синдрому. Електронна мікрофотографія. 36.: 18000

АДФ (на 21%) і суми аденилових нуклеотидів (на 16%; табл. 2).

Проведені порівняльні біохімічні дослідження показали, що в серці щурів після відтворення моделі коразолових судом вірогідно знижується вміст АТФ (на 41%), АДФ (на 49%), АМФ (на 58%) і суми аденилових нуклеотидів (на 48%) порівняно з інтактною групою тварин. Розрахункові показники не відрізнялися від контролю.

Аналіз проведених досліджень свідчить, що за моделювання коразолових судом спостерігається послаблення енергоутворювальної функції мітохондрій кардіоміоцитів і депресія в них енергообміну, яка характеризується, перш за все, суттєвим зниженням вмісту АТФ. Концентрація АДФ і АМФ у серці щурів також була зниженою після відтворення патологічного процесу. Отримані результати свідчать про наявність синдрому гіпоенергетизму при ЕШСС та КСС і узгоджуються з даними інших авторів про пригнічення енергетичного обміну в тканинах мозку щурів з генералізованими нападами судом, що викликаються дією електричного подразника [10] та в плазмі крові у хворих на епілепсію [11].

Дезорганізація енергетичного обміну відіграє істотну роль у патогенезі епілепсії. Енергозабезпечення епілептичного нападу,

ліквідація його наслідків, а також запуск природних протиепілептичних систем можуть призвести до виснаження енергетичних запасів організму. Отримані нами результати узгоджуються з даними Dubenko і співавт. про те, що в плазмі крові у хворих на епілепсію виявлено пригнічення енергетичного обміну, яке проявляється зниженням інтенсивності окисно-відновних процесів, пригніченням процесів окисного фосфорилування і виснаженням запасів АТФ, активацією менш ефективних шляхів вироблення енергії і активацією вільнорадикального окиснення [11]. Дані інших авторів також свідчать, що у щурів епілептична активність, яка супроводжується генералізованими нападами судом, що викликаються дією електричного подразника, призводить до зниження синтезу АТФ у тканинах мозку. Зазначені зміни найбільш істотно виражені в корі великих півкуль [13].

Порівняльний аналіз результатів комплексного дослідження ЕШСС і КСС показав, що в серці дослідних тварин спостерігається депресія енергообміну. Це може свідчити про роз'єднання окиснення і фосфорилування в дихальному ланцюзі мітохондрій і наступному пригніченні енергосинтезувальних процесів; а також, можливо, порушення збалансованості процесів окисного фосфорилування та гліколізу.

Таблиця 2. Вміст аденилових нуклеотидів у міокарді щурів з моделлю електрошокового та коразолового судомного синдрому ($M \pm m$)

Аденілові нуклеотиди	Контроль (n=8)	Судомний синдром	
		електрошоковий (n=10)	коразоловий (n=6)
АТФ, ммоль/кг	2,35±0,42	1,35±0,15*	1,38±0,09*
АДФ, ммоль/кг	1,84±0,16	1,44±0,12	0,94±0,09*
АМФ, ммоль/кг	1,47±0,15	1,24±0,13	0,62±0,06*
Сума АТФ, АДФ і АМФ, ммоль/кг	5,66±0,39	4,06±0,18*	2,94±0,17*
АТФ/АДФ	1,30±0,13	1,05±0,14	1,61±0,18
Аденілатний енергетичний заряд Аткінсона	0,57±0,02	0,63±0,09	0,63±0,02
Індекс фосфорилування	0,71±0,07	0,58±0,09	0,92±0,07
Порівняльний коефіцієнт	2,19±0,21	1,92±0,15	2,35±0,30

* $P < 0,05$ порівняно з контролем.

Таким чином, епілепсія – це полісистемне захворювання і його лікування вимагає не тільки адекватного підбору антиконвульсантів, але і медикаментозної корекції найбільш порушених ланок обміну та підтримки основних показників гомеостазу організму. Отримані результати свідчать про спільність направленості і характеру енергетичних і структурних змін у міокарді за ЕШСС і КСС, що в клініці відповідає великій та малій епілепсії і вимагає відповідного підходу до комплексного її лікування.

ВИСНОВКИ

Патологічні зміни серця за ЕШСС і КСС мають однонаправлений характер, але ступінь їх проявів більша за першого.

Структурним підґрунтям становлення патології міокарда є поєднана зміна мікросудин та скоротливого міокарда з основним акцентом на розвитку контрактурних змін кардіоміоцитів та спазму міжм'язових капілярів, що зумовлює погіршення кровообігу та зменшення постачання кисню до робочих клітин.

Структурні зміни міокарда розвиваються на фоні енергетичних зсувів, які гістохімічно виявляються вірогідним зниженням в кардіоміоцитах активності СДГ та підвищенням – ЛДГ, що відображає розвиток у міокарді ознак тканинної гіпоксії. Біохімічно встановлене також зростання розпаду та зниження синтезу АТФ. Усе це свідчить про наявність за відтворення електрошокової та коразолової моделей судомного синдрому гіпоенергетизму.

Адекватне раціональне лікування і профілактика судомного синдрому (великої та малої епілепсії) вимагає не тільки підбору антиконвульсантів, але і медикаментозної корекції найбільш порушених ланок енергетичного обміну за допомогою антигіпоксантів і антиоксидантів.

Н.А. Колесова, Л.В. Натрус, Т.С. Брюзгіна, В.І. Литвиненко, Н.М. Сухарева, С.М. Чухрай

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

На крысах линии Вистар проведено комплексное исследование с помощью гистохимических, патоморфологических, электронно-микроскопических и биохимических методов с воспроизведением электрошоковой ($n = 30$) и коразоловой ($n = 20$) моделей судорожного синдрома определены основные механизмы повреждения миокарда. Установлено, что патологические изменения сердца при электрошоковом и коразоловом судорожном синдромах (ЭШСС и КСС) имеют однонаправленный характер, но степень их проявлений больше при первом. Структурной основой развития патологии миокарда является параллельное изменение микрососудов и сократительного миокарда с основным акцентом на развитии контрактурных изменений кардиомиоцитов и спазма межмышечных капилляров, что обуславливает ухудшение кровообращения и уменьшение снабжения кислородом рабочих клеток. Структурные изменения миокарда развиваются на фоне энергетических сдвигов, гистохимически выявляющихся достоверным снижением в кардиомиоцитах активности сукцинатдегидрогеназы (с $2,65 \pm 0,03$ ед. в контроле до $2,15 \pm 0,02$ ед. при ЭШСС и до $2,25 \pm 0,02$ ед. при КСС) и повышением – лактатдегидрогеназы (с $2,20 \pm 0,01$ ед. в контроле до $2,55 \pm 0,01$ ед. при ЭШСС и до $2,45 \pm 0,01$ ед. при КСС), что отражает развитие в миокарде признаков тканевой гипоксии. Биохимически установлено также рост распада и снижение синтеза АТФ (на 43% при ЭШСС и на 41% при КСС). Все это свидетельствует о наличии гипозенергетизма. Полученные результаты комплексных исследований позволяют считать, что адекватное рациональное лечение и профилактика судорожного синдрома (большой и малой эпилепсии) требует не только подбора антиконвульсантов, но и медикаментозной коррекции наиболее нарушенных звеньев энергетического обмена с помощью антигипоксантов и антиоксидантов.

Ключевые слова: электрошоковый и коразоловый судорожный синдромы; сердце; метаболизм; структура; патогенез.

N. Kolesova, L. Natrus, T. Bryuzhina, V. Lytvynenko, N. Suhareva S. Chukhrai

PATHOLOGICAL CHANGES DEVELOPMENT IN THE HEART WITH UNDERLYING CONVULSIVE SYNDROME MODEL OF VARIOUS ETIOLOGIES

The basic mechanisms of myocardial damage were determined experimentally in case of electroconvulsive ($n = 30$) and corazole ($n = 20$) induced seizures in Wistar rats by

histochemical, pathological, electron microscopy and biochemical methods.

It has been founded that pathological changes in the myocardium underlying with electroconvulsive and corazole induced seizures have unidirectional origin; nevertheless electroconvulsive model has more intensity. It has been shown that structural base of myocardial pathology development results in parallel changes of microvessels and contractile myocardium with the main focus on development of contractile changes of cardiomyocytes and intramuscular capillaries spasm, which causes blood flow impairment and reducing supply of oxygen to the working cells. Structural changes in the myocardium develop due to energy shifts which have been elucidated by confirmed decrease SDG in cardiac activity (control $2,65 \pm 0,03$ act. Units; electroconvulsive model $2,15 \pm 0,02$ act. Units; and corazole model $2,25 \pm 0,02$ act. Units), and increased - LDH (control $2,20 \pm 0,01$ act. Units. electroconvulsive model $2,55 \pm 0,01$ act. Units; corazole model $2,45 \pm 0,01$ act. Units.) histochemically, showing evidence of hypoxia progression in the myocardium tissue. It has been also shown processes of increasing degradation as well as reducing synthesis of ATP biochemically (43% electroconvulsive model and 41% corazole model). All this results indicate the presence of hypoenergetics in case of electroconvulsive and corazole experimental models of seizures. The received results of complex researches allow considering that adequate and rational treatment and prevention of seizures (large and small epilepsy) requires anticonvulsants choose as well as drug correction of the most affected parts of energy metabolism via antihypoxants and antioxidants administration. Key words: electroconvulsive and corazole convulsive syndromes; heart; metabolism; structure; pathogenesis.

Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of O.O.Bogomolets National Medical University, Kyiv

REFERENCES

1. Shprakh VV, Synkov AV, Synkova HM. Cerebrogenic disorders of rhythm and conduction of heart in patients with epilepsy. Zhurn nevol v psykhyatrii im. S.S. Korsakova 2000; 9:16-20. [Russian].
2. Tiqaran S, Molqaard H, McClelland R., Jaffe AS. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. Neurology. 2003; 3:492-5.
3. Braun T, Kholens H, Epilepsy. Clinical manual. Translation from English. 2006; Moscow; "BINOM". [Russian].
4. Hafurov BH, Abdurakhmanova ND, Cardiovascular disorders in patients with various clinical forms of epilepsy. Int. Nevroloi J. 2009; 7:29-33. [Russian].
5. Eriksson AS, Knutsson E, Nergardh A, The effect of lamotrigine on epileptiform discharges in young patients with drug-resistant epilepsy. Epilepsia. 2001; 2: 230-6.
6. Sereda PI, Kolesova NA, Arshynnikova LL, Antonenko LI, The basic mechanisms of myocardial pathology development in case of experimental convulsive syndrome. Naukovyi visnyk NMU im. O.O.Bohomoltsia. 2011; 3: 32-38. [Ukrainian].
7. Kolesova NA, Khaitovych NV, Arshynnikova LL, Antonenko LI, Metabolic and structural changes of heart and erythrocytes in white rats with corazole induced seizures. Naukovyi visnyk NMU im. O.O.Bohomoltsia. 2013; 1: 9-14. [Ukrainian].
8. Pyrs E, Histochemistry, theoretical and applied. 1962; Moscow. [Russian].
9. Bazarnova MA, Clinical laboratory diagnostics: practical lessons of clinical biochemistry. 1994; Kyiv. [Ukrainian].
10. Hubskey YuY, Frantsuzova SB, Maidannyk VH, Arshynnykova LL, Informational letter "Method of determination of adenylic nucleotides in the cellular elements of peripheral blood" on the issue of "Biological and medical chemistry". 1987; Kiev. [Russian].
11. Dubenko AE, The state of activity of organ-specific enzymes in patients with epilepsy. Zhurnal psykhyatrii i medytsynskoi psykholohii. 1999; 1: 41-46. [Russian].
12. Dubenko AE, The role of energy metabolism disorders in the development of epileptic encephalopathy. Zhurnal psykhyatrii i medytsynskoi psykholohii. 2000; 1: 92-4. [Russian].
13. Pohodaeva VK, Tumanova LN, Oxidative phosphorylation in the cortex and brainstem in phases and electroconvulsive audiogenic seizures in rats. Ukr. biokhimichnyi zhurnal. 1974; 2:107-112. [Russian].

Матеріал надійшов до редакції 08.09.2015