

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СПОНТАННОЙ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ

Одесский государственный медицинский университет

О.А.Шандра, Н.В.Копьова

ПАТОФИЗИОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ СПОНТАННОЇ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ

Одесский державный медицинский университет

Автори наводять результати власних досліджень про формування спонтанної судомної активності (ССА) за умов пілокарпін-індукованого епілептичного статусу. Обговорюються також данні про розвиток відстрочених мимовільних судом при кіндлінзі, формування яких розглядається з точки зору системних взаємовідносин між епілептичною та антиепілептичною системами, а також внаслідок розвитку детермінанти в гіпокампі. Важливим є питання про ступінь осередковості нейрофізіологічних порушень, які обумовлюють генерацію ССА. Прибічники первинно-осередкового характеру розвитку ССА передбачають наявність ключового патологічного субстрата, який детермінує генерацію ССА. Інша частина гіпотез розглядає ССА як результат розповсюджених змін у різних утвореннях лімбічної системи, обумовлюючих генерацію епілептичної активності. Наприкінці підкреслюється важливість вивчення міжрівневих взаємовідносин в епілептичній системі для розуміння процесів, що відбуваються у всіх її складових частинах.

Ключові слова: *епілептичний статус, кіндлінг, спонтанна судомна активність, гіпокамп, епілептична система.*

A.A.Shandra, N.V.Kopyova

PATHIPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE SPONTANEOUS SEIZURE ACTIVITY DEVELOPMENT

Odessa State Medical University

Authors gave own experimental results concerning the spontaneous seizure activity (SSA) development in conditions of pilocarpine-induced status epilepticus. Kindling-induced postponed spontaneous seizure formation is also discussed on the background of systemic interrelations between epileptic and antiepileptic systems and hippocampus becoming the determinant structure. The question about focal character of neurophysiological impairments resulted in SAA development appears to be important. Those who are in favour of primary focus formation as the cause of SAA development think about the key pathological substrate that has to determine SSA generation. Other hypotheses explain SSA as the result of spreading changes development inside the different limbic structures which are responsible for epileptic activity generation. One could conclude the importance of interlevel interrelations inside the epileptic system investigation for the proper understanding of all its internal processes.

Key words: *status epilepticus, kindling, spontaneous seizure activity, hippocampus, epileptic system.*

Введение

«Киндлинг» («воспламенение», «раскачка») - феномен, заключающийся в том, что в ответ на нанесение многократных эпилептогенных стимуляций подпороговой интенсивности, первоначально не вызывающих поведенческих судорожных реакций, последовательно возникают фокальные судорожные послеразряды, поведенческие автоматизмы и генерализованные судорожные припадки [6]. Сформированное при киндлинге состояние повышенной судорожной готовности с нарушениями функционирования отдельных структур мозга сохраняется в течение длительного времени, возможно, всей жизни.

В течение четырех десятилетий с момента открытия данного феномена, модель киндлинга привлекала пристальное внимание многих ученых, исследующих фундаментальные механизмы эпилептогенеза, как одна из наиболее адекватно отражающих патофизиологические и клинические особенности заболевания. Результатом этого является публикация около 900 работ, посвященных различным аспектам киндлинговой модели. Киндлинг рассматривают как возможный универсальный механизм, участвующий в эпилептогенезе не только в

эксперименте, но и присущий мозгу человека. Для модели киндлинга характерны уникальные методические преимущества для изучения патофизиологических механизмов эпилептогенеза в экспериментальных условиях с последующей экстраполяцией результатов для понимания механизмов развития определенных типов судорожных синдромов у пациентов.

В условиях киндлинга возможно четко контролировать начало судорог, стадийность их развития и сохранения. Поведенческие и электрографические судорожные проявления в условиях киндлинга характеризуются высокой воспроизводимостью, легкой объективизацией их выраженности, возможностью классификации их тяжести и длительности. Важно то, что у киндлинговых животных отмечается генерирование спонтанной судорожной активности (ССА), возникающей самопроизвольно, без предъявления тестирующей киндлинговой стимуляции. Формирование ССА точно отражает элементы тождественности данной модели клиническим формам эпилепсии. Таким образом, киндлинг по многим аспектам соответствует характеристикам «идеальной» модели эпилепсии [26].

Механізми самопрозвольної, в відсутності підкріплюючого діяння епілептогенної стимуляції, генерації ССА остаються неясними. При моделюванні судорожної активності виникненню нейрональної гіперсинхронізації сприяє блокування тормозних механізмів, посилення возбуждаючих механізмів, збільшення сили або тривалості афферентної імпульсації або порушення екстрацелюлярних механізмів.

Відомо, що судорожні напади навіть у пацієнтів з рефрактерною епілепсією виникають епізодично і продовжуються впродовж короткого часу. Припинення епілептичної активності (ЕпА) при цьому обумовлено активацією структур антиепілептичної системи (АЭС) [4]. Ці та інші спостереження свідчать про те, що при епілептичному синдромі формується складна мозаїка функціональної активності структур, що беруть участь у формуванні як епілептичної, так і антиепілептичної систем. Проявлення епілептичного процесу, в тому числі такої характерної ознаки, як ССА, в цих умовах будуть в багатьох визначатися балансом/дисбалансом між ними.

Метою нинішньої роботи є аналіз з позиції ролі патологічних систем у виникненні та розвитку нейропатологічних синдромів даних літератури, а також результатів власних досліджень, які присвячені дослідженню патофізіологічних механізмів розвитку ССА при кіндлінгу, а також особливостей ССА в умовах постстатусних моделей епілептичного синдрому.

1. Епілептична система

Дослідження механізмів виникнення та розвитку нейропатологічних синдромів, що характеризуються гіперактивністю систем, дозволило Г.Н.Крыжановському показати, що в основі їх розвитку лежить формування під впливом патологічної детермінанти патологічної системи (ПС), яка є новою патодинамічною організацією, що виникає з первинно і вторинно змінених образів ЦНС, що викликає дезадаптивне або пряме патогенне впливання на організм [2]. ПС формується найпошкодженішою нервовою системою і належить до типових патологічних процесів у нервовій системі, має універсальний характер і формується при різних нервових розладах. Сформувавшись, ПС може розвиватися прогресивно і бути патофізіологічною основою нейропатологічного синдрому. Клінічне проявлення діяльності ПС визначається тим, на базі якої фізіологічної системи вона сформована, а також локалізацією її детермінантної структури (ДС) та залежних частин ПС, що реалізують впливання детермінанти.

Епілептична система (ЕпС) є одним з прикладів ПС. Основні закономірності формування ЕпС, її функціональної організації та особливостей діяльності були досліджені на прикладі комплексу очагов епілептичної активності (ЕпА) [3]. При створенні в різних зонах неокортексу розриваних очагов відносно слабкої ЕпА та додатковому формуванні в іншій зоні нового, більш

потужного очага, останній набуває значення детермінантного очага (ДО). Під його впливом не тільки зростає активність в раніше створених очагах, але і відбувається синхронізація та зміна характеру активності в відповідності з ЕпА в ДО, а також об'єднання очагов в багатоочаговий комплекс з єдиним характером ЕпА во всіх очагах. Фармакологічне подавлення або екстирпація ДО призводить до розпаду комплексу та виникненню старих розриваних очагов. Подавлення активності будь-якого з залежних очагов комплексу не призводить до розпаду комплексу. Для відновлення комплексу після його зникнення в зв'язі з подавленням ДО достатньо було підвищити активність одного ДО [2]. Цей факт також підтверджує значення ДО у виникненні, підтриманні та стабілізації індукованого під його впливом епілептичного комплексу. В умовах на моделі електростимуляційного та хімічного кіндлінга також чітко прослідковується формування ДС, генеруючих зростаючі по амплітуді та частоті епілептиформні післяразряди, що беруть участь у спільній патологічній функціональній організації структури моторної кори мозку. Все зазначене в цілому забезпечує прогресуюче зростання інтенсивності поведінкових судорог. В нашій лабораторії на моделі хімічного кіндлінга було показано, що гіпокамп грає роль патологічної детермінанти в розвитку ЕпС при кіндлінгу [6]. При цьому, також як і на моделі епілептичного комплексу, найбільша потужність ЕпА відзначалась в ДС та менша - в вторинних, залежних зв'язках ЕпС. З цим висновком узгоджуються результати досліджень [16], в яких у мишей з електростимуляційним кіндлінгом міндалини показано, що розвиток повторних судорожних післяразрядів в структурах гіпокампа обумовлює залучення міндалини в генерацію вторинних післяразрядів, що призводить до прогресивного зростання тривалості ЕпА. Таким чином, по мірі повторення кіндлінгових стимуляцій відзначалось зростання потужності ЕпА та залучення в орбіту ЕпС додаткових структур з формуванням вторинних та зеркальних очагов в формуванні обох півкуль [27]. Подібний висновок слід робити також з спостережень про те, що швидкість поширення судорожних післяразрядів корелює з появою поведінкових судорог. При розвитку нападів інтенсивність 5 балів судорожна активність швидко охоплює базальні ганглії, таламус, неокортекс, в той час як в час судорожних проявів вираженість в 1 бал епілептиформні післяразряди реєструються тільки в стимульованій міндаліні [9]. Нашими дослідженнями на моделі хімічного кіндлінга також показано, що у тварин з розвинутим кіндлінгом початок ЕпА значно частіше носив дифузний характер. ЕпА в цих умовах з'являлась практично одночасно в різних структурах, в той час як впродовж перших судорожних нападів відзначалось фокальне початок ЕпА в гіпокампі [6].

Після завершення розвитку повторних кіндлінгових нападів інтенсивністю 5 балів деструкція ДО, тобто структури, що піддається кіндлінговим стимуляціям, не впливає суттєво на генерацію

ЭпА во вторичных структурах и судорожные припадки той же интенсивности могут быть индуцированы с помощью электростимуляции любой из структур, имеющей выраженные морфофункциональные связи со стимулируемой структурой [1]. Эти данные согласуются с результатами исследований на модели комплекса очагов по исследованию эффектов «выключения» ДС.

Представляет интерес тот факт, что, как показали результаты ЭЭГ-исследований у кошек и обезьян, характер распространения судорожной активности при киндлинге принципиально одинаковый у животных разных видов [25]. По всей видимости, формирующаяся при киндлинге миндалина первичная патологическая детерминанта в этой структуре, генерируя гиперсинхронную активность, изменяет активность многих связанных с ней проекционных нейронных сетей, способствует их «проторению» и обуславливает формирование вторичных ДС, которые индуцируют судорожную активность в других, связанных с ДС структурах ЦНС. Упрочение внутрисистемных связей и стабилизация вследствие этого ЭпС является механизмом хронизации как самой системы, так и обусловленных её активностью клинических проявлений. Следовательно, развитие ЭпС осуществляется за счет вовлечения в нее новых структур ЦНС и возникновения вторичных детерминант. Особенности клинических проявлений ЭпС обусловлены во многом локализацией и характером активности первичной ДС, а также вторичных очагов, вовлекающихся в формирование ЭпС. Разная локализация первичных ДС и формирование различных ЭпС, по-видимому, является патогенетической основой разнообразных клинических форм эпилепсии.

Показано, что изменение общего интегративного контроля ЦНС играет решающую роль в определении возможности формирования и деятельности ПС, поскольку он влияет на активность патологической детерминанты, на распространение возбуждения по ЦНС и на реализацию функциональной посылки детерминанты [3]. Если этот контроль эффективен, то ПС не образуется, несмотря на влияние детерминанты. Эндогенная АЭС [3], недостаточная эффективность которой является одним из условий облегченного формирования и развития ЭпС, является проявлением активности механизмов общего интегративного контроля.

Одним из патогенетических факторов, обуславливающих возникновение эпилептогенных систем, является влияние эндогенных веществ, образующихся в нервной системе. Так, при киндлинге в мозговой ткани обнаруживаются вещества, облегчающие эпилептизацию мозга и появление ЭпА при действии экзогенных эпилептогенных факторов [3]. Роль таких проэпилептогенов могут играть некоторые пептиды. Важную роль в образовании ЭпС играет наследственный фактор. На модели киндлинга показано, что у части животных не удается вызвать генерализованные судорожные припадки [32]. Этот факт, а также варибельность скорости развития и интенсивности киндлинговых припадков в группе, возможно, свидетельствуют о роли генетической предрасположенности, способствующей или предотвращающей развитие киндлинга. Подтверждение этому получено в исследованиях, в которых с помощью селекционного разведения были выведены линии крыс,

предрасположенных и резистентных к электростимуляционному киндлингу, так называемые Fast- и Slow-линии животных [1].

Исследование особенностей эффектов фармакологических антиэпилептических препаратов и электростимуляции структур АЭС на моделях очагов ЭпА, их комплексов и киндлинговой модели выявили ряд закономерностей ликвидации ЭпС. Показано, что с увеличением числа очагов, входящих в ЭпС, ее резистентность к лечебным воздействиям увеличивается. Так, одиночный очаг ЭпА в коре головного мозга сравнительно легко подавляется при электростимуляции структур АЭС. Если же дополнительно к этому очагу создать в коре еще два очага и образовать единый комплекс из трех очагов, то ни первоначальный очаг, ни весь комплекс не подавлялся при электрической стимуляции той же структуры. Для его подавления требуется длительная стимуляция всей АЭС [6]. Таким образом, в комплексе эпилептических очагов повышается резистентность каждого очага как части ЭпС. В клинике также хорошо известна резистентность к антиэпилептогенным воздействиям многоочаговых форм эпилепсии [14]. Значение увеличения числа частей ЭпС в возрастании ее резистентности к ингибирующим воздействиям отчетливо прослеживается на примере большей резистентности комплекса из трех очагов ЭпА по сравнению с комплексом, состоящим из двух очагов. При этом если в процессе формирования комплекса один из очагов ЭпА не вошел в комплекс и, следовательно, не стал частью ЭпС, то он легко подавлялся под влиянием электростимуляции структур АЭС, в то время как весь комплекс из трех очагов сохранялся [6].

Этот факт свидетельствует о том, что резистентность очагов ЭпА в неокортексе определяется не просто числом очагов, а их объединением в систему, в которой осуществляется подкрепляющее взаимодействие ее частей, синхронизация их активности. При выключении даже одного из зависимых очагов комплекса резистентность оставшегося двух очагового комплекса снижалась. Изложенное свидетельствует о том, что чем больше положительно взаимосвязанных звеньев в ЭпС, тем более она устойчива, в том числе к фармакологическим лечебным воздействиям. С этим заключением согласуется известный лечебный эффект, который нередко достигается перерезкой мозолистого тела и других мозговых комиссур при эпилепсии. В результате такой операции разъединения двух полушарий обуславливает редукцию ЭпС, в которую входят структуры обоих полушарий, вследствие чего ЭпС распадается и ее активность подавляется под влиянием эндогенных антиэпилептических механизмов.

Изложенные данные об ЭпС как патогенетической основе хронической эпилепсии, согласуются с представлениями о роли «сложных систем» («complex systems») в эпилептогенезе [34]. Данная концепция эпилепсии представляет собой пример расстройства «сложных систем» и не может в полной мере быть объяснена пониманием одного или даже нескольких звеньев этой системы. Эпилепсия, будучи нарушением «сложных систем», тем самым ограничивает возможности установления одного механизма или нескольких процессов, лежащих в основе эпилептогенеза и прогрессирования

эпилепсии. Попытка выяснить последовательность специфических молекулярных или клеточных механизмов, лежащих в основе эпилептогенеза, встречает значительные сложности, поскольку пароксизмальные феномены, например, такие как нейрональная синхронизация, прямо не связаны с данными специфическими нарушениями [34]. Можно согласиться с мнением автора о том, что понимание процессов, происходящих во всех составных частях «сложных систем», требует не только детального знания этих частей, но и понимание межуровневых взаимодействий в системе.

2. Спонтанная судорожная активность, условия и механизмы ее развития

Одним из существенных преимуществ модели электростимуляционного киндлинга является развитие ССА, которая формируется примерно у половины животных, подвергнутых продолжающимся киндлинговым стимуляциям после завершения формирования киндлинга – т.н. сверх- или пролонгированный киндлинг («over-kindling») [12]. Появлению ССА предшествует увеличение выраженности судорожных припадков (судорог с большей интенсивностью, чем 5 баллов), характеризующихся вовлечением структур ствола и обозначенных авторами как припадки интенсивностью 6-8 баллов. ССА регистрировалась спустя несколько недель или месяцев после формирования отмеченных более поздних стадий киндлинговых припадков. Данный тип судорог развивалась в условиях киндлинговых стимуляций миндалины, различных участков неокортекса, а также энторинальной коры или перфорантного пути гиппокампа. Характерной особенностью такой ССА является непредсказуемость, значительная вариабельность от припадка к припадку как локализации структур мозга, с которых начиналась судорожная активность, так и выраженности поведенческих и электрографических судорог [26].

В условиях киндлинга, обусловленного электрической стимуляцией неокортекса, ССА часто характеризовалась парадоксальным отсутствием малейших электрографических признаков в неокортексе и наличием судорожной активности в гиппокампе и подкорковых структурах мозга [26]. Подобная непредсказуемость локализации начала ССА, и вариабельность поведенческих судорог характерна для постстатусных моделей судорог [1]. Это свидетельствует о том, что на поздних стадиях развития ЭпС роль триггерного звена судорожного припадка может переходить от первично стимулированного образования к другим звеньям, структурам ЭпС. Механизм трансформации спонтанных припадков может заключаться в смене в ЭпС ее центральных эфферентных звеньев и их «выхода» на периферию, которые определяют специфику конечного патологического эффекта.

Исследования особенностей ССА в условиях киндлинговой модели выявили ряд факторов, которые не влияют на их развитие. Показано, что выраженные, морфологические изменения структур мозга не являются необходимым фактором, способствующим развитию спонтанных судорог. Можно полагать, что выраженные структурные повреждения в образованиях переднего мозга, отмечаемые у животных, перенесших эпилеп-

тический статус (ЭС) с последующим развитием у них спонтанных судорог, скорее являются сопутствующим эффектом, не влияющим на их развитие, а возможно, затрудняющим исследование причин и механизмов развития спонтанных судорог на постстатусных моделях. Спонтанная судорожная активность у киндлинговых животных не является феноменом, характерным только для грызунов. Ее формирование описано у кошек, собак и обезьян [25]. Тот факт, что ССА развивается только у части животных из группы с развившимся киндлингом поднимает вопрос о роли предрасположенности в формировании указанного типа судорожной активности. Этот вопрос в настоящее время остается не изученным.

Исследование отличительных электро-физиологических особенностей у крыс с наличием спонтанных судорог и без них у животных с амигдаларным киндлингом выявило ряд существенных различий [12]. В группе крыс с развившимися спонтанными судорогами отмечались более выраженные и большей длительности судорожные послеразряды в ответ на тестирующую киндлинговую стимуляцию. У таких животных регистрировали существенно более высокий порог развития послеразрядов после завершения процедуры формирования электрического киндлинга [12]. Эти данные свидетельствуют о существенных функциональных различиях в этих двух подгруппах животных. Отсутствие последующего продолжительного видео- и ЭЭГ-мониторинга у крыс без спонтанных судорог не позволило авторам дать ответ на вопрос, могут ли у этих животных развиваться спонтанные судороги в последующем. Отсутствие спонтанных судорог в течение проведенного видео- и ЭЭГ-мониторинга, по всей видимости, свидетельствует о том, что часть животных, подвергнутых «сверх-киндлингу», представляет крыс с менее прогрессирующей формой эпилепсии по сравнению с животными с наличием ССА. Кроме того, прогрессирующее возрастание длительности судорожного послеразряда было более выраженным и устойчивым у крыс с последующим развитием ССА, чем у животных без нее и также подвергнутых многократным (более 250) киндлинговым стимуляциям [12].

Интересно, что наибольшее возрастание продолжительности послеразрядов отмечалось в зубчатой извилине гиппокампа в течение «сверх-киндлинга». В условиях модели химического киндлинга нами также было показано, что наиболее выраженное нарастание мощности ЭпА отмечалось в гиппокампе [6]. В этом плане существенный интерес представляют результаты исследований о том, что независимо от того, какая структура лимбической системы (миндалины, перегородка, дорсальный или вентральный гиппокамп) подвергались многократной электростимуляции, эпилептиформные разряды последствия первоначально генерировались в гиппокампе и были в нем наиболее выраженными [1,28]. Автор делает заключение о том, что структуры лимбической системы могут функционировать как «системный эпилептогенный очаг» с определенной дифференциацией структур на «генераторы» и «синхронизаторы» ЭпА. Роль последнего, по мнению автора, может играть гиппокамп, обладающий способностью к синхронизации активности. Эти и другие данные свидетельствуют о том, что повторные судорожные разря-

ды в гиппокампе индуцируют вовлечение миндалины и других синаптически связанных с гиппокампом образований лимбической системы в генерацию «вторичных» послеразрядов, формированию ЭпС, обуславливающих прогрессивное увеличение длительности послеразрядов в течение процедуры «сверх-киндлинга».

Заслуживают внимания данные о том, что у животных со ССА отмечалось парадоксальное существование большего возрастания порога судорожных послеразрядов, отмечаемое в конце экспериментальных наблюдений, по сравнению с таковыми у животных без ССА. Логично было бы скорее ожидать, наряду с возрастанием длительности и мощности ЭпА, снижение судорожных порогов. Тот факт, что увеличение судорожного порога было большим у животных со ССА, возможно, свидетельствует об одновременной активации механизмов АЭС под влиянием активности ЭпС, генерирующей спонтанную ЭпА. В нашей лаборатории в мозговой ткани из экстрактов мозга животных, подвергшихся корозоловому киндлингу, были выделены вещества пептидной природы, которым свойственны про- и противосудорожные эффекты [3]. Этим данным соответствуют результаты исследований о том, что киндлинговая стимуляция миндалины у крыс индуцирует чрезмерную экспрессию синаптического белка *Num1*, оказывающего противосудорожное действие на модели киндлинга [30].

Известно, что после электрической стимуляции структур АЭС в ликворе животных появляются вещества пептидной природы, которые при внутрижелудочковом введении крысам-реципиентам оказывают антиэпилептический эффект - увеличивают латентный период судорог и снижают интенсивность припадков, вызванных конвульсантами [6]. Таким образом, можно полагать, что повышение судорожного порога у животных с наличием спонтанной ЭпА обусловлено активацией структур АЭС. В целом приведенные выше данные на примере формирования ЭпС подтверждают представления Г.Н.Крыжановского о том, что изменение общего интегративного контроля ЦНС является одним из решающих факторов в деятельности ПС [3].

Височно-долевая эпилепсия (ВДЭ) является прогрессирующей формой заболевания, при котором возрастает интенсивность и частота припадков, а также прогрессирует нарушение когнитивных функций [15,30]. К сожалению, факторы, способствующие прогрессированию заболевания, выяснены недостаточно. Экспериментальной моделью данной формы заболевания, имеющей характеристики прогрессирующей формы синдрома, являются постстатусные модели. Показано, что у большинства крыс (67%), переживших ЭС, отмечалось прогрессирующее нарастание частоты судорог в течение трех месяцев после ЭС, в то время как у оставшейся части крыс (33%) прогрессирования судорог не отмечалось [18]. Спонтанные судорожные припадки в последней группе отмечались со средней частотой 0,24 приступа в день и для их выявления необходим был круглосуточный видео- и ЭЭГ-мониторинг в течение весьма длительного периода (3-6 месяцев). Представляет интерес тот факт, что кумулятивная длительность вызванной судорожной активности, необходимая для индукции ССА у крыс в процессе «сверх-киндлинга»,

составляла в среднем 2-3 часа и была сходной с минимальной длительностью судорог на модели ЭС, вызванного продолжительной стимуляцией базального ядра миндалины, необходимой для последующего развития ССА в условиях этой модели [11]. С учетом этого можно предположить сходство механизмов развития ССА в условиях постстатусной и киндлинговой моделей. Возможно, что модель ЭС, вызванная продолжительной стимуляцией, вызывающей множественные судорожные реакции в течение относительно небольшого периода, представляет собой одну из форм т.н. сверхбыстрого киндлинга. Сходство долговременных последствий как постстатусных, так и множественных кратковременных судорог, вызванных киндлинговыми стимуляциями, можно объяснить тем, что кратковременные судороги, вызванные повторными электростимуляциями, обуславливают кумулятивные функциональные нарушения в структурах мозга [29]. Подобному предположению соответствуют данные о том, что особенности развития ССА в условиях обеих моделей имеют схожий характер в последовательности развития киндлинговых судорожных реакций, начинающихся с миоклонических или фокальных судорог с последующей их вторичной генерализацией. Однако, тот факт, что ССА наблюдается у отдельных животных после однократной индукции у них генерализованных припадков интенсивностью 5 баллов даже без последующих киндлинговых стимуляций свидетельствует о прогрессировании нарушений мозга, вызванных однократным судорожным припадком [6,12].

В условиях киндлинговой модели определенную роль в развитии ССА могут играть и другие факторы. Так показано, что имплантация стимулирующих электродов в мозг может способствовать появлению ЭпА и является фактором, ускоряющим развитие киндлинга. Эти данные и результаты других исследований позволили предположить, что функциональные последствия имплантации электродов в структуры мозга с низким судорожным порогом соответствуют таковым после проникающих повреждений мозга, являющихся одной из причин развития ВДЭ [22]. Вместе с тем, кроме развития спонтанной ЭпА, у животных не отмечалось других существенных поведенческих особенностей как в течение, так и после завершения процедуры «сверх-киндлинга» за исключением существенного увеличения массы тела [22]. Известно, что миндалина участвует в центральных механизмах регуляции голода и насыщения и, возможно, большая масса животных, подвергнутых многократной (более 250) стимуляции миндалины, явилась следствием гиперфагии, обусловленной электростимуляцией миндалины или гибелью нейронов, индуцированной ЭС.

Имеющиеся данные относительно морфологических особенностей мозга крыс со ССА носят противоречивый характер. Согласно одним данным, отмечалось значительное (менее 20%) уменьшение плотности нейронов в хилусе зубчатой извилины гиппокампа даже после трех генерализованных припадков интенсивностью 5 баллов, обусловленных киндлинговой стимуляцией миндалины. В противоположность этому, показано, что после нескольких судорожных припадков интенсивностью 5 баллов у киндлинговых крыс не

наблюдалось существенных гистологических отличий в различных структурах мозга, включая гиппокамп и миндалину [12].

Примечательно, что у крыс, подвергнутых «сверх-киндлингу», у которых отмечалось развитие спонтанной ЭпА, не было выявлено существенных различий плотности нейронов в хилусе гиппокампа по сравнению с животными, у которых спонтанные судороги не развивались [12]. При этом авторы отмечают, что у крыс со ССА наблюдалась лишь тенденция к более значительной редукции нейрональной плотности. Надо заметить, что эти данные отличаются от результатов исследований, в которых в условиях постстатусной модели была показана более выраженная редукция плотности нейронов в хилусе контрлатерального гиппокампа у крыс с развивающимися спонтанными судорогами по сравнению с животными без ССА [18]. Авторы высказали предположение, что выраженная, распространенная гибель нейронов в хилусе зубчатой извилины гиппокампа является фактором, обуславливающим последующее прогрессирование эпилептического синдрома.

В течение последних лет интенсивно проводились исследования, направленные на выяснение вопроса, является ли гибель нейронов в хилусе гиппокампа абсолютно необходимым условием для развития ССА в условиях постстатусных моделей ВДЭ [11,29,33]. Показано, что у животных, переживших ЭС, вызванный продолжительной стимуляцией миндалины и последующим развитием ССА, отмечались значительные повреждения в хилусе [6]. В то же время у части животных со значительным числом спонтанных судорожных припадков в этой структуре было выявлено нормальное число нейронов. Авторы приходят к заключению об отсутствии четкой взаимосвязи между развитием или числом спонтанных судорожных припадков и интенсивностью гибели нейронов в хилусе гиппокампа. Такое заключение согласуется с данными [12], полученными на модели «сверх-киндлинга». Важно, что селективная гибель отдельных нейронов хилуса может обуславливать гипервозбудимость гранулярных клеток и индуцировать судорожную активность в процессе эпилептогенеза в эксперименте и у больных с ВДЭ [29]. Факты развития ВДЭ у некоторых пациентов при отсутствии повреждения гиппокампа [10,21], а также приведенные выше результаты экспериментальных исследований являются аргументами, исключающими решающую роль гибели нейронов хилуса гиппокампа в механизмах развития данной патологии.

В последние годы с помощью иммуногистохимических методов показано, что в условиях киндлинга миндалины в этой структуре отмечается существенное уменьшение числа ГАМК-ергических нейронов. Аналогичные изменения отмечены в ипсилатеральной пирiformной коре, однако, в гиппокампе подобных изменений не наблюдалось [22]. На модели сверх-киндлинга была выявлена выраженная гибель одного из подклассов тормозных ГАМК-ергических интернейронов в хилусе гиппокампа, что сопровождалось нарушением торможения в зубчатой извилине, вызванного электрической стимуляцией парными стимулами [31]. В условиях пилокарпин-вызванной постстатусной модели также была показана селективная гибель субпопуляции

тормозных интернейронов и нарушение тормозного синаптического входа в гранулярные клетки зубчатой извилины, которые предшествовали последующему возникновению ССА [20].

Следовательно, приведенные данные показывают, что ССА развивается в условиях постстатусных моделей, вызванных с помощью каиновой кислоты или пилокарпина, и на модели «сверх-киндлинг». В отличие от постстатусных моделей, ССА в условиях киндлинговой модели не сопровождается выраженными и распространенными травматическими повреждениями в гиппокампе и парагиппокампальных структурах, характерных для постстатусных моделей [26]. Возможно, отмеченное травматическое повреждение мозга обуславливает поведенческие нарушения у животных в условиях моделей ЭС и не встречающиеся при киндлинге [12].

Одной из причин широкого применения в настоящее время постстатусных моделей для исследования патофизиологических механизмов ВДЭ является наличие латентного периода продолжительностью 3-4 недели между ЭС и развитием ССА, отражающего период эпилептогенеза [29]. Неясным является то, отражает ли структурная и функциональная реорганизация мозга, происходящая во время латентного периода возникновения ССА, соответствующие изменения в мозге больных эпилепсией во время аналогичного периода заболевания (между травмой и началом генерации судорожной активности). С учетом этого изучение изменений в течение этого периода привлекает внимание многих исследователей.

Тот факт, что ССА формируется не у всех животных, переживших ЭС, свидетельствует о необходимости выяснения механизмов ее развития и исследования роли наиболее существенных факторов, влияющих на ее развитие. Установление подобных факторов и механизмов может служить основанием для целенаправленной разработки препаратов с высокой антиэпилептической эффективностью.

В наших исследованиях на модели пилокарпин-вызванного ЭС первые признаки ССА наблюдались в течение 14-21 дней после введения пилокарпина. У отдельных животных ССА развивалась через 30 – 40 дней после введения пилокарпина и характеризовалась появлением генерализованных судорожных припадков интенсивностью 4 – 5 баллов. Средняя продолжительность латентного периода составила 18 ± 5 дней. Анализ корреляции между продолжительностью и интенсивностью ЭС и частотой развития ССА показал, что если ЭС прекращали через 15 мин после его начала, то ССА не регистрировалась. В группах животных с продолжительностью ЭС до 30 мин, до 1 и 2 часов, соответственно, отмечалось прогрессивное увеличение числа животных со ССА от 11,4% до 31,4% и 57,2% (Рис. 1). Продолжительность ССА составляла в среднем 50-70 с и характеризовалась появлением в ЭЭГ высокочастотной спайковой активности, которая могла наблюдаться независимо только в одном гиппокампе или в обоих одновременно с разрядами в неокортексе (Рис. 2, А).

В большинстве случаев развитие спайковой судорожной активности начиналось в гиппокампе, с последующим быстрым распространением в структуры

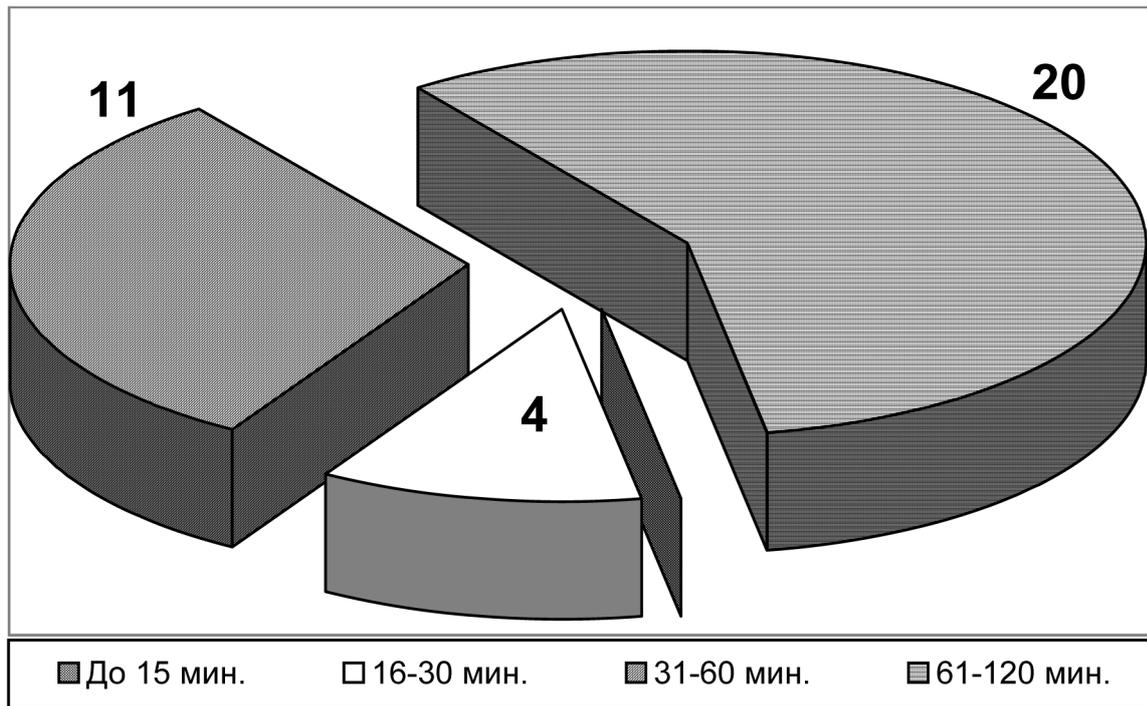


Рис. 1. Количество крыс со ССА в зависимости от длительности острых генерализованных судорог у крыс с пилокарпин-вызванным эпилептическим статусом.
Примечания. Цифры показывают количество крыс со ССА.

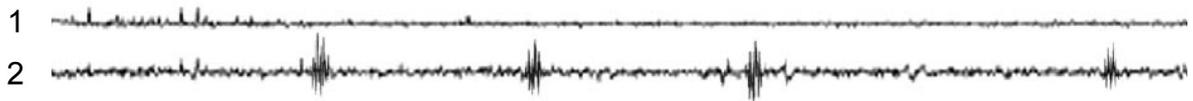
фронтальной коры (Рис.2,Б). Поведенчески ССА характеризовалась последовательным развитием миофасциальных вздрагиваний, орального автоматизма, клонических судорог головы, передних конечностей, подъема на задние лапы (поза кенгуру) и падением на бок. В целом, эволюция поведенческих и электрографических проявлений ССА весьма сходна с последовательностью развития судорожных реакций в течение формирования электростимуляционного или химического киндлинга. При развитии судорожного припадка в ЭЭГ животных отмечались спайковые потенциалы, одинаково выраженные и в гиппокампе, и в участках фронтальной коры (Рис. 2, В).

Как известно, судорожная активность при киндлинге вначале характеризуется приступами замираний, вздрагиваний мышц глаз, жеванием, кивательными движениями головы (судороги 1 или 2 балла) с последующей генерализацией ЭпА, сопровождающей клонические и клонико-тонические судорожные припадки (судороги 4 или 5 баллов). В отличие от киндлинговых судорог, при которых развитие судорожной активности носит относительно линейный характер, ССА в условиях постстатусной модели характеризовалась значительной вариабельностью как в длительности, распространенности электрографических судорожных разрядов, так и тяжести поведенческих проявлений ССА у отдельных животных. У части крыс (29 из 35, 82,7%) отмечалась ССА интенсивностью 1 или 2 балла в течение всего периода наблюдения (до 3-х мес.) и не наблюдалось прогрессирования ССА. У остальных животных (17,3%) наблюдалось прогрессивное возрастание интенсивности судорожных припадков в течение 1–2

недель с последующим развитием генерализованных припадков интенсивностью 5 баллов. У таких животных с однажды развившимися судорожными реакциями интенсивностью 5 баллов последующие спонтанные судорожные припадки, как правило, были также генерализованными, однако, их интенсивность варьировала от 3 до 5 баллов.

Внутригиппокампальное или системное введение каиновой кислоты также приводит к формированию ССА. В отличие от пилокарпин-вызванной ССА, спонтанная судорожная активность, индуцированная с помощью каиновой кислоты наблюдалась в течение 3 – 4 недель и в последующем исчезала, в то время как, пилокарпин-вызванная ССА регистрировалась в течение более чем 120 дней наблюдения. Кроме того, каинат-вызванная ССА не характеризовалась прогрессивным развитием, напоминающим формирование киндлинга. Изложенные особенности ССА в условиях пилокарпин-вызванного ЭС соответствуют некоторым данным клонических наблюдений. Так, у пациентов с парциальной эпилепсией эпилептические очаги, генерирующие ЭпА, наиболее часто локализованы в образованиях переднего гиппокампа *per se* и характеризуются общими структурными нарушениями, описанными под названием мезиальный склероз гиппокампа и сопровождающиеся существенными изменениями судорожной готовности. Кроме того, у пациентов с ВДЭ также как и в условиях модели ССА отмечается значительная вариабельность электрографических и поведенческих проявлений судорожных припадков [17].

Высказано предположение, что одним из преимуществ киндлинговой модели также является наличие

А**Б****В**

1.0 мВ | 1 Сек

Рис. 2. Эпилептиформные изменения электрической активности мозга крыс в условиях пилокарпин-вызванных отсроченных спонтанных судорог

Отметка времени – 1 сек, калибровка сигнала – 1,0 мВ.

1 – фронтальная кора, 2 – гиппокамп.

Обозначения: фрагменты А – через 18 дней после введения пилокарпина. Регистрируются отдельные спайковые потенциалы в одном гиппокампе.

Б – через 19 дней после введения пилокарпина. ССА у большинства крыс электрографически проявлялась низкоамплитудными асинхронно возникающими спайковыми потенциалами с амплитудой, не превышающей 180 мкВ в лобной коре и 250-300 мкВ – в гиппокампе.

В – через 21 день после введения пилокарпина. ССА на ЭЭГ крыс характеризовалась увеличением амплитуды спайковых потенциалов, которые генерировались с частотой до 11-13 в мин в гиппокампе. В неокортексе частота потенциалов составляла 8-9 в мин. Амплитуда потенциалов в лобной коре и гиппокампе составляла 1.2-1.6 мВ. Продолжительность спонтанных судорог у крыс составляла 52 ± 6 секунд.

латентного периода развития ССА, однако в более контролируемых условиях и продолжающегося в течение большего периода, чем в условиях постстатусных моделей [1]. Другим преимуществом ССА, моделируемой при киндлинге, является, по мнению автора, то, что она позволяет исключить факторы, не являющиеся существенными в развитии ССА. Например, у киндлинговых животных со ССА не всегда выявляются обязательные травматические изменения, следовательно, выраженные структурные изменения мозга не являются обязательной предпосылкой для развития ССА. С учетом этих данных, возможно, что распространенные травматические изменения в структурах переднего мозга, наблюдающиеся в условиях постстатусных моделей, являются сопутствующими эффектами при развитии ССА вследствие упрощенной интерпретации причинно-следственных отношений в патогенезе ССА.

В целом, изложенные данные позволяют полагать, что базисным механизмом развития ССА является формирование под влиянием детерминантных структур ЭпС. К числу нейропатологических механизмов формирования ЭпС, помимо вышеназванных, можно отнести модификацию синаптической эффективности, рост новых нейронов и синаптогенез, установление новых связей и новых нервных сетей, а также исчезновение вследствие дегенерации нейронов ранее сформированных нервных сетей [5,7]. С этим согласуется мнение, согласно которому при формировании хронической ЭпА при киндлинге и в условиях постстатусных моделей происходит реорганизация мозга, в частности, структур гиппокампа, миндалины и других образований лимбической системы, названная авторами как *rewiring the brain* [26].

Можно полагать, что ЭпС могут находиться в активном и латентном состоянии. Наглядным примером латентного состояния является соответствующий скрытый период между ЭС в модельных условиях и развитием ССА. Другим примером латентного состояния может служить также наличие повышенной судорожной готовности, возникающей в мозге при киндлинге, которая клинически не проявляется, но очередное подпороговое воздействие тем же или другим эпилептогеном, вызывает генерализованные судорожные припадки. Возможно, что латентный период в клинике эпилепсии, который часто наблюдается между травмой или инсультом и началом генерализации ССА, также обусловлен латентным состоянием ЭпС. Лишь на высоте формирования патологического процесса, когда развитие или «созревание» ЭпС, обусловленной процедурой киндлинга или травмой, достигает максимума, возможна спонтанная активация ЭпС и возникновение ССА. Однако, на сегодняшний день очень мало известно относительно характера эволюционных изменений в эпилептогене очаге в интервале между структурными повреждениями мозга и появлением эпилептической активности у пациентов.

Высказано предположение о возможном участии в эпилептогенезе при посттравматической эпилепсии киндлинг-обусловленных механизмов. К числу киндлинг-индуцирующих факторов при травме мозга относят раздражение, вызванное фрагментами поврежденных костей черепа, инородные тела, погибшие или частично поврежденные нейроны, продукты распада кровоизлияния или нарушения метаболизма, возникшие в результате локального повреждения гематоэнцефалического барьера. Особенно важную роль в этом плане на ранних стадиях после кровоизлияния играют ионы железа, выделившиеся из гемоглобина. Показано, что железо, как и другие эпилептогенные металлы, усиливает процессы липопероксидации и развитие хронических эпилептогенных очагов в эксперименте [19]. Приведенные выше данные о сходстве ССА у крыс в течение хронического периода с некоторыми характерными клиническими особенностями у пациентов с парциальной эпилепсией служат, возможно, доказательством участия в формировании эпилептических очагов у пациентов некоторых киндлинг-обусловленных механизмов. Особенно это относится к группе пациентов с прогрессирующей формой эпилептического синдрома.

3.Эффекты противоэпилептических препаратов на модели ССА

Представляют интерес результаты сравнительного исследования эффектов противоэпилептических препаратов, проведенные на модели судорог, вызванных тестирующей киндлинговой стимуляцией, и ССА, развившейся в отдаленном периоде киндлинга [8]. Показано, что диазепам (1 мг/кг) уменьшал интенсивность судорог, индуцированных киндлинговой стимуляцией с 5 до 3 баллов, в то же время фенитоин (100 мг/кг) не оказывал влияния на их выраженность. Противоположные эффекты оба препарата оказывали на выраженность и продолжительность ССА, сформировавшейся через несколько недель у тех же киндлинговых животных. Эти данные, полученные при исследовании эффектов после

однократного введения препаратов, свидетельствует о фармакологических различиях ССА и индуцированных киндлинговых судорог.

Показаны различия противоэпилептических эффектов препаратов на модели пилокарпин-вызванного ЭС и в условиях ССА [13]. Так, вальпроевая кислота и фенобарбитал эффективно защищали животных против ЭС, в то время как карбамазепин и фенитоин были неэффективными, а этосукцимид даже усиливал острые судороги, вызванные с помощью пилокарпина [9].

Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин в условиях ежедневного, в течение 10 дней, системного введения значительно подавляли выраженность ССА у животных после пилокарпин-вызванного ЭС [23]. Вальпроевая кислота (450 мг/кг/сутки) оказывала мало выраженные эффекты в отношении ССА, однако в большей дозе (600 мг/кг/сутки) подавляла более чем на 90% частоту ССА. Известно, что карбамазепин и фенитоин являются препаратами первой линии выбора при комплексных парциальных судорожных припадках. В последнее время показано, что вальпроат натрия является таким же эффективным средством и при парциальных эпилепсиях, как карбамазепин или фенитоин [23], а этосукцимид, который не эффективен в отношении ССА в эксперименте, при парциальных припадках в клинике также не оказывает лечебного действия. Сходный профиль фармакологических эффектов препаратов в клинике и в условиях постстатусной модели ССА свидетельствует о значительной ее тождественности данной модели клиническим формам и валидности указанной модели для тестирования новых препаратов, эффективных при парциальной эпилепсии, и выяснения ее патофизиологических механизмов.

Сравнение эффективности противоэпилептических препаратов на модели ССА и киндлинговой модели также указывает на сходство механизмов их противоэпилептического действия. Все препараты были менее эффективны в блокировании фокальных судорог и судорожных после разрядов, локализованных в миндалине, чем в торможении генерализованных моторных судорог. В условиях модели электростимуляционного киндлинга генерализованные судороги соответствуют вторично-генерализованным парциальным судорожным припадкам в клинике, в то время как фокальный компонент является моделью, соответствующей клинической форме комплексных парциальных судорог [23].

Одной из целей разработки новых противоэпилептических препаратов, является поиск средств, способных обеспечить профилактический эффект, в отношении процессов обуславливающих эпилептогенез, то есть оказывающих антиэпилептогенное действие [23]. Важность этой проблемы обусловлена тем, что не менее чем у одной трети пациентов с эпилепсией известна причина её развития. Поэтому предотвращение эпилептогенеза - процесса, обуславливающего формирование ЭпС и развитие эпилептического мозга, является важной задачей будущих исследователей. Подобная фармакологическая защита необходима, прежде всего, пациентам с травмой мозга и высокой степенью риска развития посттравматической эпилепсии (перинатальная асфиксия, проникающая травма мозга, абсцессы мозга и др.). Исследование антиэпилептогенных эф-

фектов препаратов осуществлялось в основном на модели киндлинга [24]. Необходимы также и другие методические подходы.

Как отмечалось выше, на модели пилокарпин-вызванного ЭС латентный период развития ССА составлял в среднем 14-15 дней. Представляет существенный интерес исследование антиэпилептогенных эффектов препаратов в течение этого бессудорожного периода, что можно было бы использовать для профилактики развития эпилепсии. В этом плане имеются результаты лишь единичных исследований. Были проведены исследования эффектов профилактического применения различных антиэпилептических препаратов, включая фенитоин, карбамазепин, вальпроат и фенобарбитал, с целью предотвращения развития посттравматической эпилепсии у пациентов после травмы мозга. Полученные результаты показали, что ни один из указанных препаратов не обладает выраженным антиэпилептогенным эффектом [35].

В отличие от приведенных клинических исследований в экспериментальных условиях на модели киндлинга и каинатной модели ЭС было показано, что вальпроевая кислота тормозит эпилептогенез [24]. В наших исследованиях на модели коразолового киндлинга показано, что предварительное введение перед каждой инъекцией эпилептогена фенобарбитала или диазепама значительно задерживало развитие поведенческих судорожных проявлений. Вместе с тем прекращение введения антиэпилептических препаратов в течение 7 дней не выявило существенных различий в интенсивности судорог в ответ на тестирующее введение эпилептогена по сравнению с контролем. Эти данные позволяют предположить, что диазепам и фенобарбитал тормозят моторные судорожные реакции, но не блокируют развитие киндлинга как процесса, то есть не влияют на эпилептогенез. Сходные результаты получены на модели электростимуляционного киндлинга при исследовании эффектов нового антиэпилептического препарата левитирацетама [23]. Исследование ежедневного введения карбамазепина (40 мг/кг, 3 раза/день) в течение 56 дней после пилокарпин-вызванного ЭС показало, что введение препарата не тормозит эпилептогенез и ССА развивалась у 75% животных по сравнению со 100% у животных контрольной группы. Вместе с тем карбамазепин уменьшал выраженность ССА и выраженность структурных нарушений мозга у животных [13]. Приведенные данные, по-видимому, свидетельствуют о том, что механизмы, обуславливающие эпилептогенез после травматического повреждения, отличаются от механизмов эпилептогенеза после ЭС. Поэтому дальнейшее выяснение патофизиологических механизмов эпилепсии, особенно ССА, послужит ключом к целенаправленному синтезу новых биологически активных веществ, способных предотвратить развитие эпилепсии путем блокирования основных звеньев эпилептогенеза. Результаты клинических и экспериментальных исследований отчетливо свидетельствуют о различии механизмов, обуславливающих процессы иктогенеза (т.е. инициирование, усиление и распространение су-

дорожной активности) и эпилептогенеза. Последний включает в себя процессы, обуславливающие готовность мозга к генерации спонтанных, периодически повторяющихся судорог, и процессы, участвующие в прогрессировании эпилепсии в хроническую, часто не поддающуюся терапии форму [23]. Необходимы также дальнейшие исследования по выяснению возможности блокирования или торможения процесса эпилептогенеза в течение латентного периода после ЭС с помощью различных противоэпилептических препаратов.

4. Заключение

Нейропатофизиологические механизмы первично-генерализованной эпилепсии исследованы сегодня относительно хорошо и базируются на представлениях о нарушениях в таламо-кортикальной системе как ее патогенетической основе. В то же время структурно-функциональная основа одной из наиболее частых форм парциальной эпилепсии, остается неясной. Предметом дискуссии является вопрос относительно степени очаговости нейрофизиологических нарушений, обуславливающих генерацию ССА. Странники первично-очагового характера развития ССА предполагают наличие ключевого патологического субстрата, детерминирующего генерацию ССА. К их числу можно отнести спрутинг мшистых волокон и синаптическую реорганизацию зубчатой извилины [34], нарушение функции тормозных интернейронов гиппокампа, установление специфических структур мозга, с которых начинается генерация ССА (например, поле СА3 гиппокампа, зубчатая фасция). Другая часть гипотез рассматривает ССА как результат распространенных изменений в различных структурах лимбической системы, обуславливающих многоочаговое или диффузное начало генерации ЭпА при «очаговой» - ВДЭ [29].

Выше были приведены современные данные, отражающие механизмы развития ССА в условиях наиболее широко используемых в лабораториях мира экспериментальных моделей ВДЭ - киндлинга, а также постстатусных моделей. Несмотря на существенные различия в способах воспроизведения указанных моделей и механизмах развития судорожной активности, приведенные данные свидетельствуют о том, что основой формирования ССА является образование под влиянием детерминантной структуры ЭпС. Вовлечение в орбиту влияний ЭпС других структур мозга обуславливает прогрессирующий характер развития патологического процесса, а также резистентность ЭпС к лечебным влияниям.

Выяснение процессов, происходящих во всех составных частях ЭпС требует не только детального знания этих частей, но и понимания межуровневых взаимодействий в системе. Дальнейшие исследования механизмов развития ССА, возникающей в отсутствие эпилептогенных влияний, позволят получить данные весьма важные не только для выяснения эпилептогенеза, но и для решения ряда проблем общей патологии нервной системы, а также разработки новых подходов к терапии эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Годухин О.В., Левин С.Г., Парнышкова Е.И. Влияние интерлейкина-10 на развитие эпилептиформной активности в гиппокампе, вызванной кратковременной гипоксией, бикакулдином и электрическим kindлингом // Журн. Высш. Нервной деят. Им. И.П.Павлова. -2008. -Т.58, №3. -С.351-358.
2. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. - М.: Медицина, 1980. - 358 с.
3. Крыжановский Г.Н. Патологические системы в патогенезе нервных и психических расстройств // Одеський медичний журнал. -2001. -№1. -С.6-10.
4. Крыжановский Г.Н. Регуляция и дисрегуляция в живых системах // Патогенез. -2007, Прил. 1. -С.4-5
5. Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е., Редкозубова О.М., Саакян С.А. Status Epilepticus- новые механизмы и пути торможения (литий-пилокарпиновая модель) // Успехи физиол. наук. - 2005. - Т. 36, № 1, с. 68-84
6. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Брусенцов А.И., Киндлинг и эпилептическая активность. - Одесса: Астропринт.- 1999
7. Avoli M., Louvel J., et al. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain // Prog Neurobiol. - 2005. - Vol.77. № 4. - P.166-200.
8. Bethmann K, Fritschy JM, Brandt C, Lscher W. Antiepileptic drug resistant rats differ from drug responsive rats in GABA A receptor subunit expression in a model of temporal lobe epilepsy // Neurobiol Dis. -2008. -Vol.31, N2. -P.169-187
9. Blumenfeld H., Maritza R., Gabriel Vasquez et al. Neocortical and thalamic spread of amygdala kindled seizures // Epilepsy. - 2007. - Vol.48. - P. 254-262
10. Bote RP, Blzquez-Llorca L, Fernandez-Gil MA, Alonso-Nanclares L, Muñoz A, De Felipe J. Hippocampal sclerosis: histopathology substrate and magnetic resonance imaging // Semin Ultrasound CT MR. -2008. -Vol.29, N1. -P.2-14.
11. Brandt C., Potschka H., Lscher W., Ebert U.N-Methyl-d-aspartate receptor blockage after status epilepticus protects against limbic brain damage but not against epilepsy in the kainate model of temporal lobe epilepsy // Neuroscience - 2003.- Vol. 118, - P 727-740.
12. Brandt C., Ebert U., Lscher W. Epilepsy induced by extended amygdala-kindling in rats: lack of clear association between development of spontaneous seizures and neuronal damage // Epilepsy Res. - 2004. - Vol. 62. - P 135-156.
13. Capella H.M., Lemos T. Effect on epileptogenesis of carbamazepine treatment during the silent period of the pilocarpine model of epilepsy // Epilepsia. - 2002. - Vol.43. - P.110-111.
14. Chkhenkeli S.A., Sramka M. et al. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy // Clin Neurol Neurosurg. - 2004. - Vol.106. № 4. - P.318-329
15. Cole A.J. Is epilepsy a progressive disease? The neurobiological consequences of epilepsy // Epilepsia. - 2000.- Vol. 41, № 2. - P. S13-S22
16. Ebert U, Lscher W. Strong olfactory stimulation reduces seizure susceptibility in amygdala-kindled rats // Neurosci Lett. - 2000.- Vol.287, № 3. - P.199-202.
17. Engel J.J. Natural history of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: How does kindling compare with other commonly used animal models? // Kindling 6. - Springer. - 2005. - P.371-384.
18. Gorter J.A., van Vliet E.A., Aronica E. et al. Progression of spontaneous seizures after status epilepticus is associated with mossy fibre sprouting and extensive bilateral loss of hilar parvalbumin and somatostatin-immunoreactive neurons // Eur J Neurosci. - 2001. - Vol.13. № 4.- P.657-669
19. Hamed SA, Abdellah MM. Trace elements and electrolytes homeostasis and their relation to antioxidant enzyme activity in brain hyperexcitability of epileptic patients // J. Pharmacol. Sci. -2004. -Vol.96, N4. -P.349-259.
20. Kobayashi M., Buckmaster P.S. Reduced inhibition of dentate granule cells in a model of temporal lobe epilepsy // J. Neurosci. - 2003. - Vol. 23. - P. 2440-2452.
21. Labate A, Cerasa A, Gambardella A, Aguglia U, Quattrone A. Hippocampal and thalamic atrophy in mild temporal lobe epilepsy: a VBM study // Neurology. - 2008. -Vol.71, N14. -P.1094-1101.
22. Lscher W, Brandt C., Ebert U. Excessive weight gain in rats over extended kindling of the basolateral amygdala // Neuroreport. - 2003. - Vol. 14. - P. 1829-1832
23. Loscher W, Schmidt D. New Horizons in the development of antiepileptic drugs : Innovative strategies // Epilepsy Res. -2006. -Vol. 69, N3. -P. 183-272
24. Lscher W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs // Epilepsia. - 2006. -Vol.47, N8. -P.1253-1284.
25. McIntyre DC, Gilby KL. Mapping seizure pathways in the temporal lobe // Epilepsia. 2008. -Vol.49, Suppl. 3. -P.23-30.
26. Morimoto K., Fahnestock M., Racine R.J. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain //Prog. Neurobiol. - 2004. - Vol. 73. - P. 1-60
27. Morrell F, de Toledo-Morrell L. From mirror focus to secondary epileptogenesis in man: an historical review // Adv Neurol. - 1999. - Vol.81. - P.11-23
28. Ozlem Akmana, Ayse Karsona, Rezzan Gulhan Akerb, c, Nurbay Atesa and Filiz Yilmaz Onat Hippocampal kindling in rats with absence epilepsy resembles amygdaloid kindling // Epilepsy Res. -2008. -Vol. 81, N 2-3. -P.211-219.
29. Pitkanen A., Sutula T.P. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy // Lancet Neurol.- 2002. - Vol. 1. - P. 173-181.
30. Potschka H., Krupp E. et al. Kindling-induced overexpression of Homer 1A and its functional implications for epileptogenesis // Eur. J. Neurosci. - 2002. - Vol. 16. - P. 2157-2165.
31. Sayin U., Osting S., Hagen J., et al. Spontaneous seizures and loss of axo-axonic and axo-somatic inhibition induced by repeated brief seizures in kindled rats // J. Neurosci. - 2003. - Vol. 23. - P.2759-2768.
32. Shandra A.A., Godlevsky L.S. Penylentetrazol-induced kindling as a model of two forms of epilepsy // Kindling 6. - Springer, - 2005. - P.107-108.
33. Sloviter R.S., Zappone C.A., et al. Dormant basket cell hypothesis revisited: relative vulnerabilities of dentate gyrus mossy cells and inhibitory interneurons after hippocampal status epilepticus in the rat // J. Comp. Neurol. - 2003. - Vol. 459. - P. 44-76.
34. Sutula T. Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development // Epilepsy Res. - 2004. - Vol. 60. - P. 161-171.
35. Temkin N.R. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials // Epilepsia. - 2001. - Vol.42, №4. - P. 515-524.