

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту МОЗ України»

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
Сумський державний університет

КАПТАЛАН АЛЛА ОЛЕГІВНА

УДК: 616.831-009.24:616.085.2/3

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ, ПЕРЕБІГУ
І ЛІКУВАННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ
В УМОВАХ КЛІНІКИ ТА ЕКСПЕРИМЕНТУ**

14.03.04 – патологічна фізіологія
22 – Охорона здоров'я (222 – Медицина)

Дисертація подається на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ А.О. Капталан

Науковий керівник: Стоянов Олександр Миколайович, доктор медичних
наук, професор

Одеса – 2021

АНОТАЦІЯ

Капталан А.О. Патогенетичні особливості формування, перебігу і лікування посттравматичної епілепсії в умовах клініки та експерименту — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.03.04 — патологічна фізіологія. — Сумський державний університет МОН України, Суми, 2021.

Дисертаційна робота мала мету на підставі клініко-експериментального вивчення патофізіологічних особливостей формування та перебігу посттравматичної епілепсії (ПТЕ) оптимізувати діагностику та розробити патогенетично мотивовану терапію.

Актуальність проблеми пов'язана з тим, що травматичне пошкодження мозку є мультидисциплінарною проблемою, в яку залучено велика кількість медичних спеціальностей. Дані Консенсусу з дослідження хвороб мозку в Європі вказують, що більше 700 тис. населення страждають від наслідків черепно-мозкової травми (ЧМТ) ПТЕ є ускладненням ЧМТ, основною причиною симптоматичної епілепсії в молодому віці, а також інвалідизації працездатного населення, зниження якості життя. При цьому епілептогенез та його етапи досі не є з'ясованим.

Обстежено 41 пацієнт молодого віку від 18 до 40 років (в середньому – $30,7 \pm 2,4$ років) в яких діагностовано ПТЕ. Пацієнти були розподілені на дві групи. В основній групі (29 пацієнтів) терапія призначалася згідно розробленого способу лікування ПТЕ – похідними вальпроевої кислоти (ВПК) та адитивними медикаментами, в контрольній (12 пацієнтів) – тільки ВПК. Для виявлення розладів з боку вегетативної нервової системи (ВНС) використаний "Опросник для выявления признаков вегетативных изменений", розроблений Вейном А. М.. Дослідження вегетативного тону проводилося за допомогою таблиці «24 стигми» для експрес-діагностики вегетативного тону (ВТ), створеної на кафедрі неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету (ОНМедУ). Короткочасна і

довгострокова пам'ять вивчалася згідно з нейропсихологічним тестуванням на запам'ятовування 10 слів, що розроблено Лурія А. Р. Виявлення наявності та ступеня вираженості тривожних і депресивних симптомів – за допомогою російськомовної версії Шпитальної Шкали Тривоги та Депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale або HADS), розробленої Zigmond A. та Snaitth R. Крім цього, було досліджено біоелектричну активність кори мозку, церебральну гемодинаміку; додатково були використані методи нейровізуалізації.

Експерименти проведені за умов гострого досліду на щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г із дотриманням загальноприйнятих вимог щодо використання лабораторних тварин в експериментальних дослідженнях (Закон України від 21.02.2006, №3447-IV) та комісії з біоетики НДІ медицини транспорту (протокол № 4/15 від 02.04.2021 р.).

ЧМТ щурам, які були зафіксовані у стереотаксичному приладі, наносили механічно вантажом масою 50 г з висоти 50 см в тім'яно-потиличну ділянку мозку Площа ударної частини – 3.0-3.5 см². Після цього під кетаміновим або нембуталовим наркозом щурам стереотаксично білатерально вводили аутокров (100 мкл) в тімяно-скронеvu ділянку обох півкуль за координатами стереотаксичного атласу (AP=2,7; L=3,5; H=5,7). Введення етилметилгідроксипіридину сукцинату (200 мг/кг) та семаксу 50 мг/кг починали з 1-ї години після відтворення ПТЕ. Експериментальне лікування тривало протягом 7 діб. 54 щурів склали 5 дослідних груп: 2 – щури із ПТЕ, яким не надавали фармакологічної корекції; 3 – щури із ПТЕ, яким вводили мексиприм (200 мг/кг, в/очер); 4 – щури із ПТЕ, яким вводили семакс (50 мг/кг, в/очер). У контрольну групу входили інтактні 10 щурів.

Для подальшого вивчення формування ПТЕ, особливостей проявів в динаміці хронічних судом, через 1 місяць від відтворення ПТЕ сформовані 3 групи з 39 експериментальних тварин: 1 група – без медикаментозної терапії, 2 група – тварини отримували – ВПК; 3 група – тварини отримували ВПК і комбіновану терапію коморбідних ПТЕ розладів (мексиприм і семакс в

аналогічних перших експериментах дозуваннях). Вивчали різні характеристики пароксизмів; інтенсивність судом оцінювалася за 5-бальною шкалою Racine R.J. (1972).

Застосовано тест «відкрите поле»; неврологічний дефіцит оцінювали за методикою Ганнушкіної І. В.; больовий синдром оцінювали після його реєстрації стисненням кінчика хвоста корнцангом за 4-бальною шкалою; когнітивні розлади та дослідницьку поведінку – за допомогою водного лабіринту Мориса, емоційні розлади у вигляді проявів депресії – методом підвішування за хвіст.

Отримані результати обробляли за допомогою одноваріантного критерію ANOVA, який у разі відповідності критерію достовірності супроводжувався тестом Neuman-Keuls. В разі нерівномірного розподілу ознак вірогідність визначали з застосуванням непараметричного тесту Kruscall-Wallis. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

Після завершення першого етапу експерименту в гострому/підгострому періоді ЧМТ з формуванням негайних судом, у другому блоці виявлено, що у 58,9% тих, що вижили щурів судоми тривали протягом наступних тижнів до початку другого блоку. У 16 гризунів вони виникли після перерви через 2-3 тижні, що вказує на триваючий епілептогенез з формуванням хронічних судом властивих ПТЕ.

На відміну від гострого періоду ЧМТ, в якому переважали фокальні і поліморфні напади (89,7%), до кінця 4-го тижня кількість тварин з білатеральними тоніко-клонічними судомами з фокальним початком зросла в 2,8 рази (на 28%), $p < 0,05$.

На момент початку 2-го блоку досліджень середня частота нападів склала $2,03 \pm 0,11$ с, середня їх тривалість – $19,3 \pm 5,8$ с.

Після проведеного курсового лікування протисудомними та адитивними препаратами були отримані вірогідні позитивні результати. При цьому максимальний контроль над судомами відзначено в цій групі у 58,8% тварин ($p < 0,05$) з повною ліквідацією генералізованих нападів, тоді як

частота фокальних – знизилася в 2,3 рази ($p < 0,01$). 3 група демонструвала значні достовірні зміни в плані зменшення коморбідної ПТЕ депресивної симптоматики в двох латентних періодах – в 2,5 рази ($p < 0,01$) і в 3,1 рази ($p < 0,01$) в порівнянні з 1 групою, а також в 2 рази ($p < 0,05$) та в 2,5 рази ($p < 0,01$) – порівняно з 2 групою, що вказує на значні терапевтичні ефекти комбінованої протисудомної та адитивної терапії депресивних розладів. Середні значення вищеописаних латентних періодів наближалося до таких у інтактних тварин першого блоку експерименту ($134,1 \pm 19,5$ с та $241,5 \pm 22,7$ с, відповідно).

Запропонована модель ПТЕ є адекватною з мінімальною смертністю тварин в процесі відтворення та дозволяє скоротити терміни формування хронічних судом. При цьому спостерігаються гострі негайні судоми, розлади поведінки, локомоторики, пози, зниження або відсутність больових реакцій, розвиток депресивної симптоматики і когнітивного дефіциту.

Застосування етилметилгідроксиперідину сукцінату та пептидних комплексів попереджує формування ПТЕ, розвиток коморбідних станів, поведінки, когнітивного дефіциту, вазоспазму та виникнення летального виходу у щурів із передбачуваним гальмуванням механізмів епілептогенезу.

Визначено, що окрім наявних негайних через 2-3 тижні виникали відстрочені хронічні судоми, що вказує на епілептогенез, який продовжується у віддаленому періоді ЧМТ. Ліквідовуються генералізовані пароксизми, що вказує на припинення вторинної генералізації післятравматичного патологічного процесу.

Вегетативні дисфункції були домінуючим синдромом, який впливає на патогенез та клінічний перебіг ПТЕ. Час формування ПТЕ вірогідно скорочувався в залежності від ступеню тяжкості ЧМТ; фокальний компонент судом, а також коморбідні прояви були притаманні більш тяжкому пошкодженню мозку.

На підставі отриманих клініко-експериментальних показників розроблено та впроваджено спосіб лікування ПТЕ, сутність якого полягає у

наступному: призначають ВПК, дотаково магнерот по 1 табл. 3 рази на добу протягом місяця, мексиприм внутришньовенно крапельно 300 мг 1-2 рази на добу, 10 днів, після чого – 200 мг внутришньом'язово одноразово, 10 днів, а потім 125 мг 2-3 рази протягом 4-6 неділь; одночасно з внутришньом'язовим прийомом призначають семакс 0,1% розчин по 2-3 краплі у кожний носовий хід 2-3 рази на добу.

Розроблений лікувальний комплекс вірогідно контролював судоми зі значним скороченням ($p < 0,01$) їх кількості при наявності в порівнянні з монотерапією протиепілептичними препаратами (ПЕП). Встановлено, що ВПК має симпатиколітичні властивості та скорочує кількісні проявлення вегетативних кризів, які розвивалися переважно на тлі відповідного вегетативного тону, при цьому реєструвалося поліпшення повноцінної перфузії судин мозку зі зниженням характерного для ЧМТ та ПТЕ вазоспазму. Вперше встановлено, що розроблене комплексне лікування ПТЕ, окрім припинення пароксизмальних проявів, вірогідно впливає на коморбідну патологію (перш за все – психоемоційну складову), когнітивний дефіцит та нормалізує вегетативний статут пацієнтів

Протективна дія запропонованого лікувального комплексу дозволяє скоротити кількість та тривалість як фокальних, так і інших типів нападів. Реєструється значне зниження скарг та суб'єктивних переживань, а також показників неврологічного (в тому числі коморбідних станів) та когнітивного дефіциту, психо-емоційних нашарувань, досягається ефект зниження дозування ПЕП та їх побічної дії, нормалізація біоелектрогенезу.

Таким чином, клініко-експериментально обґрунтовано доцільність застосування ВПК в комплексі з ноотропними, вегетативними коректорами, регуляторними пептидами, що дозволяє, окрім безпосереднього впливу на епілептогенез, корегувати виникаючі або супроводжуючи ЧМТ та ПТЕ коморбідні стани, які часто сполучалися між собою, а також нейрокогнітивні відхилення та емоційні порушення.

Ключові слова: посттравматична епілепсія, коморбідні захворювання, моделювання, експеримент, епілептогенез, вегетативні дисфункції.

ABSTRACT

Kaptalan A.O. Pathogenetic features of post-traumatic epilepsy formation, manifestation and treatment in clinical and experimental conditions – Qualifying scientific work is on rights for a manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences (PhD) in the speciality 14.03.04 – pathological physiology. – Sumy State University, Sumy, 2021.

The thesis aimed to optimize the diagnosis and develop pathogenetically motivated therapy on the basis of clinical and experimental study of pathophysiological features of the formation and course of post-traumatic epilepsy (PTE).

The urgency of the problem is that traumatic brain injury is a multidisciplinary problem involving a large number of medical specialties. Data from the Consensus on Brain Disease Research in Europe indicate that more than 700,000 people suffer from the effects of traumatic brain injury (TBI). The epileptogenesis and its stages are not clear as of now.

41 patients aged 18 to 40 years (mean 30.7 ± 2.4 years) who were diagnosed with PTE were examined. Patients were divided into two groups. In the main group (29 patients) the therapy was prescribed according to the developed method of treatment of PTE – valproic acid (VPA) and additive drugs, control (12 patients) – VPA only. In order to detect the disorders of the autonomic nervous system (ANS) the "Questionnaire to identify signs of autonomic changes" developed by A. M. Wayne was used. The study of the autonomic tone was performed using the "24 stigmas" table for rapid diagnosis of the autonomic tone, created at the Department of Neurology and Neurosurgery of the Odessa National Medical University (ONMedU). Short-term and long-term memory was studied

according to the neuropsychological testing for the memorization of 10 words developed by Luria A. R. Detection of the presence and severity of anxiety and depressive symptoms – using the Russian version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) developed by Zigmond A. and Snaith R. In addition, the bioelectrical activity of the cerebral cortex, cerebral hemodynamics and neurodynamics were studied.

The experiments were performed under the conditions of an acute experiment on male Wistar rats weighing 180-250 g in compliance with generally accepted requirements for the use of laboratory animals in experimental studies (Law of Ukraine of 21.02.2006, №3447-IV) and the Commission on Bioethics of the Institute of Transport Medicine (protocol № 4/15 dated 02.04.2021).

The TBI in rats, which were restrained in a stereotaxic device, was mechanically applied with a load of 50 g from a height of 50 cm to the parieto-occipital region of the brain. The area of the impact part was 3.0-3.5 cm². After that, under ketamine or nembutal anesthesia, the rats were stereotactically bilaterally injected with autologous blood (100 µl) into the parietotemporal region of both hemispheres at the coordinates of the stereotactic atlas (AP=2.7; L=3.5; H=5.7). Administration of ethylmethylhydroxypyridine succinate (200 mg/kg) and semax 50 mg/kg was started from 1 hour after PTE reproduction. The experimental treatment lasted for 7 days. 54 rats consisted of 5 experimental groups: 2 – rats with PTE, which were not given pharmacological correction; 3 – rats with PTE, which had mexiprim administered (200 mg/kg, intraperitoneally); 4 – rats with PTE, which has semax administered (50 mg/kg, intraperitoneally). The control group included intact 10 rats.

To further study the formation of PTE and the features of manifestations in the dynamics of chronic seizures, 1 month after the reproduction of PTE, 3 groups of 39 experimental animals were formed: group 1 – rats without drug therapy, group 2 – rats that received VPA, and group 3 – rats that had the combined therapy of PTE and comorbid disorders administered. Various characteristics of paroxysms

were studied; seizure intensity was assessed using a 5-point R.J. Rasine (1972) scale.

The open field test was used; neurological deficit was evaluated according to Hannushkina I.V.; the pain syndrome was evaluated after being registered by squeezing the tip of the tail with a forceps on a 4-point scale; cognitive disorders and research behavior – using the Maurice water labyrinth, emotional disorders in the form of depression – by the method of hanging by the tail..

Statistical processing of the obtained results was performed via the conventional methods of analysis using parametric and nonparametric criteria, including the Statgraph statistical analysis software, the ANOVA one-variant criterion, and the minimum statistical probability was determined at $p < 0.05$.

After the completion of the first stage of the experiment in the acute/subacute period of TBI with the formation of immediate seizures, in the second block it was revealed that in 58.9% of the surviving rats, convulsions continued for the next weeks until the beginning of the second block. In 16 rodents, they appeared after a break after 2-3 weeks, which indicates ongoing epileptogenesis with the formation of chronic seizures inherent in PTE.

In contrast to the acute period of TBI, in which focal and polymorphic seizures prevailed (89.7%) , by the end of 4 weeks the number of animals with bilateral tonic-clonic seizures with focal onset increased by 2.8 times (by 28%), $p < 0.05$.

At the beginning of the second block of studies, the average frequency of seizures was 2.03 ± 0.11 s, and their average duration was 19.3 ± 5.8 s.

After the course of treatment by anticonvulsants with additives the maximum positive results were achieved. At the same time, the maximum control over seizures was noted in this group in 58.8% animals ($p < 0.05$) with complete elimination of generalized paroxysms, and the frequency of focal seizures decreased by 2.3 times ($p < 0.01$). Group 3 animals showed significant changes in terms of a decrease in depressive symptoms that were PTE-comorbid in two latent periods – by 2.5 times ($p < 0.01$) and by 3.1 times ($p < 0.01$) in comparison with

group 1, and also by 2 times ($p < 0.05$) and by 2.5 times ($p < 0.01$) compared with group 2 which indicates significant therapeutic effects of combined anticonvulsant and additive therapy for depressive disorders. The average values of the above-described latent periods were close to those in intact animals of the first block of the experiment (134.1 ± 19.5 s and 241.5 ± 22.7 s, respectively).

The proposed PTE model is adequate with minimal animal mortality in the process of reproduction and allows you to shorten the formation of chronic seizures. At the same time, acute immediate seizures, behavioral disorders, locomotion, posture, a decrease or absence of pain reactions, the development of depressive symptoms and cognitive deficits were observed.

The use of ethylmethylhydroxyperidine succinate and peptide complexes prevents the formation of PTE, the development of comorbid conditions, behavior, cognitive deficits, vasospasm and lethal outcome in rats with presumed inhibition of epileptogenesis.

It was determined that in addition to the already available immediate ones after 2-3 weeks there were delayed chronic seizures, which indicates epileptogenesis that continues in the remote period of TBI. Generalized paroxysms were eliminated, which indicates the cessation of secondary generalization of the post-traumatic pathological process.

Vegetative dysfunctions were the dominant syndrome that affected the pathogenesis and clinical course of the PTE. The time of PTE formation probably decreased depending on the severity of the TBI, the focal component of seizures and comorbid manifestations were characteristic of more severe brain damage.

Based on the obtained clinical and experimental indicators, a method of PTE treatment was developed and implemented: mexiprim – 1 pill 3 times a day for 1 month, intravenously – 300 mg 1-2 times a day for 10 days, then – 200 mg intramuscularly once for 10 days, and then 125 mg 2-3 times for 4-6 weeks; simultaneously with the intramuscular administration – 0.1% solution of semax – 2-3 drops into each nasal passage 2-3 times a day.

The developed medical complex probably controlled convulsions with a significant reduction ($p < 0,01$) their number in the presence in comparison with anticonvulsant monotherapy. It was found that VPA had sympatholytic properties and reduced the quantitative manifestations of autonomic crises, which developed mainly on the background of appropriate autonomic tone, while improving the full perfusion of cerebral vessels with a decrease in the characteristics of the TBI and PTE vasospasm. For the first time it was established that the developed complex treatment of PTE, in addition to alleviating paroxysmal manifestations, probably affected comorbid pathology (first of all – psychoemotional component) and the cognitive deficit, and also normalizes the autonomic status of patients and other types of attacks. There was a significant decrease in complaints and subjective feelings, as well as indicators of neurological, including comorbid states, cognitive deficits, psycho-emotional layerings, the effect of reducing the dosage of anticonvulsants and their side effects was achieved along with the normalization of bioelectrogenesis.

In view of the above, clinically and experimentally the feasibility of using the VPA in combination with nootropic, autonomic correctors, regulatory peptides was substantiated, which allows, in addition to the direct effect on epileptogenesis, to correct comorbid conditions arising with or accompanying TBI and PTE, which were often combined with each other, including neurocognitive disorders and emotional disorders.

Key words: post-traumatic epilepsy, comorbid diseases, modeling, experiment, epileptogenesis, autonomic dysfunction.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Стоянов О.М., Мащенко С.С., Антоненко С.О., Капталан А.О. Участь вегетативної системи щодо пароксизмальності та формування посттравматичної епілепсії. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6

(11): 889-904 (*Внесок здобувача – дисертант узагальнила результати і сформулювала висновки*).

2. Antonenko S.A., Stoyanov A.N., Gryshchenko G.V., Skorobrekha V.Z., **Капталан А.О.** Post-Traumatic Mechanisms of Epileptogenesis. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020; 5 (6): 9–16 (*Внесок здобувача – дисертант приймала участь в обстеженні хворих та оформленні статті до друку*).

3. **Капталан А.О.**, Лебедь О.П. Особливості клінічного перебігу посттравматичної епілепсії. *Central European Journal for Science and Research*. 2021; 1 (67): 61-64. (*Внесок здобувача – дисертант приймала участь в обстеженні хворих та оформленні статті до друку*).

4. **Капталан А.О.**, Stoyanov A.N., Ostapenko I.O. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11 (1): 140-152. (*Внесок здобувача – дисертант аналізувала літературу, узагальнила результати, сформулювала висновки та підготувала матеріал до друку*).

5. **Капталан А.О.**, Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії у щурів. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2021; 1 (63): 76-84. (*Внесок здобувача – дисертант аналізувала літературу, узагальнила результати, сформулювала висновки та підготувала матеріал до друку*).

6. **Капталан А.О.**, Andreeva T.O., Stoyanov O.M., Ostapenko I.O., Oliinyk S.M. Comorbid disorders in posttraumatic and post-success epilepsy. Possibilities of therapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11 (3): 113-120. (*Внесок здобувача – дисертант аналізувала літературу, узагальнила результати, сформулювала висновки та підготувала статтю до друку*).

7. Стоянов О.М., Колесник О.О., Антоненко С.С., Мащенко С.С., Стоянов А.О., **Капталан А.О.**, Бакуменко І.К. Спосіб лікування тремору при

церебральних ангіодистоніях : патент України № 122897. Бюл. № 2 від 25.01.2018.

8. Стоянов О.М., Мащенко С.С., Бакуменко І.К., **Капталан А.О.**, Колесник О.О. Спосіб лікування церебральних ангіодистоній з вестибулярними дисфункціями та когнитивними порушеннями в хворих шийним остеохондрозом : патент України №131228. Бюл. №1, від. 10.01.2019.

9. Стоянов О.М., Колесник О.О., Антоненко С.С., Мащенко С.С., Стоянов А.О., **Капталан А.О.**, Бакуменко І.К. Спосіб лікування тремору при церебральних ангіодистоніях : Патент України №119911. Бюл. №6 від. 27.06.2019.

10. Стоянов О.М., Мащенко С.С., Бакуменко І.К., **Капталан А.О.**, Колесник О.О. Спосіб лікування церебральних ангіодистоній з вестибулярними дисфункціями та когнитивними порушеннями в хворих шийним остеохондрозом : патент України №119831. Бюл. №15 від. 12.08.2019.

11. Стоянов О.М., Колесник О.О., Мащенко С.С., **Капталан А.О.** Досягнення одеської школи нейронаук стосовно вивчення тремору як об'єктивного критерію стану здоров'я. Профессиональное здоровье работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине: материалы научно-практической конференции (14 вересня 2017 р.). Одесса, **2017**: 110-115.

12. Стоянов О.М., **Капталан А.О.** Судомні прояви після ішемії мозку: збірник тез доп. Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю медичного інституту СДУ (15 листопада 2017 р.). Суми, **2017**: 82-83.

13. Колесник О.О., **Капталан А.О.**, Мащенко С.С. Вегетативний супровід формування посттравматичної епілепсії. Перший крок в науку-2018: матеріали XV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (18-19 квітня 2018 р.). Вінниця: ВНМУ, **2018**: 347.

14. Колесник О.О., **Капталан А.О.**, Добрава К.А. Можливості терапії дрижальних гіперкінезів при вегетативних і судинних дисфункція. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: тези доповідей наукової конференції студентів та молодих вчених (19 квітня 2018 р.). Одеса: ОНМедУ, **2018**: 96-97.

15. Колесник Е.А., Стоянов А.Н., Машенко С.С., Бурля О.К., **Капталан А.О.** Церебральная ангиодистония в структуре энцефалопатии на фоне сахарного диабета. *Бюллетень XVII Чтений им. В.В.Подвысоцкого*. Одесса : УкрНИИ медицины транспорта (24-25 травня 2018 р.). Одеса, **2018**: 106-107.

16. Антоненко С.О., Стоянов О.М., **Капталан А.О.**, Олійник С.М. Вегетативний супровід формування посттравматичної епілепсії. Тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України, присв. 120-річчю Одеської патофізіологічної школи (13-15 травня 2020 р.). Одеса, **2020**: 284-285.

17. Андреева Т. О., Стоянов О. М., Чеботарьова Г. М., **Капталан А.О.** Дегенеративно-дистрофічний процес шийного відділу хребта у людей та дрібних тварин. Стеноз спинномозкового каналу. Актуальні аспекти розвитку науки і освіти: тези доповідей I Міжнародної науково-практичної конференції НПП та молодих науковців. Одеса, **2021**: 3-5.

18. **Капталан А.О.** Сучасні можливості лікування коморбідних порушень на тлі симптомтичної епілепсії обумовленою травматичним та ішемічним ушкодженням мозку. *Cutting-edge Science – 2021: Materials of the XVII International scientific and practical conference (May 7, 2021)*. Sheffield : Science and education LTD, 2021; 6: 43-49.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ І. ПРОБЛЕМА ВИНИКНЕННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ, ЇЇ ДІАГНОСТИКА ТА КОМБІНОВАНА ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ (Огляд літератури).....	29
1.1. Медико-соціальне значення ЧМТ та її наслідків.....	29
1.2. Симптоматична епілепсія при травматичному пошкодженні мозку.....	30
1.3. Посттравматична епілепсія. Визначення понять.....	35
1.4. Основні фактори ризику посттравматичної епілепсії.....	41
1.5. Вплив ВНС на формування ПТЕ.....	42
1.6. Епілептогенез.....	44
1.7. Клініко-експериментальне обґрунтування терапії ПТЕ.....	47
1.8. Основні моделі вивчення патогенезу ЧМТ.....	56
1.9. Можливості вивчення ефективності терапії ПТЕ в експерименті.....	57
1.10. ПТЕ як коморбідна патологія.....	59
1.11. Моделювання та вивчення ефективності терапії наслідків ЧМТ.....	60
1.12. Моделі епілептогенезу ПТЕ.....	65
1.13. Клінічне обґрунтування підбору ПЕП та адитивної терапії ПТЕ.....	66
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	72
2.1. Загальна характеристика обстеженого контингенту хворих.....	72
2.2. Методи дослідження.....	72
2.3. Дослідження вегетативного тону.....	73
2.4. Нейровізуалізація.....	73
2.5. Нейропсихологічні методи.....	73
2.6. Ультразвукове дослідження церебральної гемодинаміки.....	74
2.7. Вивчення біоелектрогенезу головного мозку.....	75
2.8. Методики терапії.....	75

2.9. Методики експериментального дослідження.....	76
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ, ПЕРЕБІГУ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ ТА ЛІКУВАННЯ З ТЕСТУВАННЯМ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ТА АДИТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ	83
3.1. Особливості перебігу ПТЕ в умовах експерименту.....	83
3.2. Вивчення оперативної та довготривалої пам'яті.....	90
3.3. Вивчення депресивних симптомів.....	91
3.4. Оцінка статусу ПТЕ на другому етапі експерименту.....	94
3.5. Характеристика судом після експериментальної терапії.....	96
3.6. Експериментальна оцінка коморбідних станів після терапії.....	99
РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ПОСТТРАВМАТИЧНОЮ ЕПІЛЕПСІЄЮ.....	104
4.1. Загальна характеристика досліджуваного контингенту хворих.....	105
4.2. Характеристика синдромальних наслідків ЧМТ.....	106
4.3. Цефалгії і деякі механізми їх розвитку при ПТЕ.....	107
4.4 Основні скарги і суб'єктивні симптоми пацієнтів з ПТЕ.....	110
4.5. Вегетативне тестування у хворих на ПТЕ.....	111
4.6. Нейровізуалізація структурних змін головного мозку.....	114
4.7. Біоелектрогенез мозку.....	115
4.8. Особливості вегетативних кризових станів.....	118
4.9. Вивчення стану короткочасної та довготривалої пам'яті.....	119
4.10. Ультразвукове дослідження мозкового кровообігу.....	120
4.11. Вивчення депресивних і тривожних симптомів.....	121
РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ПОСТТРАВМАТИЧНОЮ ЕПІЛЕПСІЄЮ ПІСЛЯ ТЕРАПІЇ	125
5.1. Клініко-неврологічна характеристика досліджуваного контингенту...	125
5.2. Клінічна характеристика нападів після терапії.....	126
5.3 Стан контролю нападів після терапії.....	128
5.4. Цефалгічний синдром.....	128

	17
5.5. Стан вегетативної системи в процесі лікування.....	129
5.6. Кризовий перебіг ПТЕ з наявністю ПА.....	132
5.7. Стан біоелектрогенезу мозку після лікування.....	132
5.8. Стан психоемоційних розладів в процесі лікування.....	134
5.9. Дослідження короткочасної і довготривалої пам'яті.....	135
5.10. Ультразвукове дослідження церебрального кровотоку у осіб з ПТЕ після лікування.....	136
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	141
ВИСНОВКИ.....	150
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	153
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	154
ДОДАТКИ	190

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ,
ТЕРМІНІВ**

А	аура
ВК	вегетативний криз
ВНС	вегетативна нервова система
ВПК	вальпроєва кислота
ВТ	вегетативний тонус
ГБ	головний біль
ГБН	головний біль напруги
ГЕБ	гематоенцефалічний бар'єр
ГПМК	гостре порушення мозкового кровообігу
Е	епілепсія
ЕЕГ	електро енцефалографія
ЗЧМТ	закрита черепно-мозкова травма
КТ	комп'ютерна томографія
ЛС	лімбічна система
ЛЗЧМТ	легка закрыта черепно-мозкова травма
МРТ	магнітно-резонансна томографія
РФ	ретикулярна формація
ПА	панічна атака
ПЕП	протиепілептичний препарат
ПТЕ	посттравматична епілепсія
ПОЛ	перекісне окислення ліпідів
СВД	синдром вегетативної дистонії
СЕ	скронева епілепсія
ТПМ	травматично-ішемічне пошкодження мозку
ХІМ	хронічна ішемія мозку
ЦНС	центральна нервова система
ЧМТ	черепно-мозкова травма
НАДС	госпітальна шкала тривоги і депресії

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Відомо, що провідне місце в структурі загального травматизму займає ЧМТ [1, 2].

Окрім високих статистичних показників поширеності та смертності від ЧМТ, слід враховувати інвалідизацію осіб які вижили, маловтішний довгостроковий прогноз, розвиток наслідків і залишкових явищ зі зниженням якості життя у віддаленому періоді, а також високу медико-соціальну та економічну значущість, прямі або непрямі збитки внаслідок втрати так званого "трудового потенціалу" не тільки постраждалих, а й суспільства в цілому. Одним з таких віддалених і досить поширених наслідків ЧМТ серед дорослого населення є симптоматична ПТЕ. Виникнення останньої у осіб, що перенесли ЧМТ коливається від 9 до 20% в залежності від тяжкості ушкодження мозку, локалізації пошкодження центральної нервової системи (ЦНС), ряду чинників які сприяють розвитку ПТЕ [1-9].

Патогенез ПТЕ досі не до кінця з'ясований. Різні механізми розвитку Е і, зокрема ПТЕ мають на увазі і супроводжуються різноманітням клінічних і параклінічних проявів, в тому числі частотою, відтермінованістю виникнення і охопленням всього відомого спектру епілептичних нападів. Відхилення, що виникають в регулюючих відділах ЦНС та ВНС, передують гемодинамічним, метаболічним, енергетичним порушенням і, таким чином, можуть бути ранніми прогностичними ознаками неблагополуччя, підвищеної ймовірності розвитку ПТЕ внаслідок перенесеної ЧМТ, а також дизрегуляція надсегментарних відділів мозку може здійснювати трансформацію нападів. Все вищеперелічене вимагає вивчення цих механізмів для адекватної діагностики та своєчасного адекватного лікування ПТЕ [3, 7, 8, 14-16].

Крім цього, клінічна картина нерідко посилюється розвитком коморбідних станів як внаслідок травматичного пошкодження мозку, так і в наслідок схожих патогенетичних механізмів розвитку і прогресування ПТЕ. Істотну дезадаптуючу роль у осіб з ПТЕ викликають коморбідні порушення психо-емоційної сфери, які містять велику автономну складову. Таким

чином, розуміння особливостей функціонування і закономірностей розвитку патологічних синдромів у хворих з ПТЕ могло б бути корисним для можливого прогнозування розвитку ПТЕ.

Міжнародна класифікація психічних хвороб розцінює психоемоційну симптоматику, пов'язану з ЧМТ, в рамках рубрик органічної депресії і тривожних розладів. Однак, наявні в сучасній літературі дані є суперечливими і не дають відповіді на питання про особливості розвитку і перебігу ПТЕ у цьому комплексі патологічних станів органічного ураження ЦНС [17-23].

Емоційні розлади можуть виникати при лікуванні травматичної хвороби ліками метаболічної та медіаторної дії, в тому числі – ПЕП. Описаний феномен «насильницької нормалізації» як поява або загострення інтеріктальних психопатологічних розладів при припиненні епілептичних випадків [24].

Діагностика депресивних та тривожних симптомів при ПТЕ ускладнюється тим, що вони супроводжують напади в пост- та інтеріктальному періодах. Також коморбідним станом є когнитивні дисфункції (пам'яті, уваги, брадіфренії), з можливим посиленням депресії [19-24]. Ці обставини пояснюються патогенезом розвитку ПТЕ, де фігурує органічне ушкодження структур мозку, нейротрансмітерний дисбаланс, який в першу чергу впливає на роботу лімбіко-ретикулярного комплексу. Виникаючі атрофічні та склерозуючі зміни в нейронах торкаються гіпокампу – регулятору когнітивної сфери. Декомпенсація функціонування останнього швидко настає при травматичній енцефалопатії, та прискорюється при подальшій епілептизації ЦНС [25,26].

Відомо, що судоми супроводжуються змінами функціональних показників, які регулюються ВНС, крім цього автономний стан після ЧМТ має значення в подальшому розвитку ПТЕ та переважно формує епілептогенез [7, 11, 17, 21, 30]. Однак в літературі вивченню вегетативних розладів не приділяється необхідної уваги, а інформація, що існує не

відповідає існуючим питанням про розвиток та перебіг ПТЕ в умовах вегетативних дисфункцій.

Відповідно зростають вимоги до вибору ПЕП з урахуванням їх впливу на когнітивну сферу [27, 29]. Обираючи антиконвульсант, необхідно враховувати стан ВНС який безпосередньо впливає на коморбідність. При цьому необхідна корекція медіаторного обміну, посилення нейропластичності і проведення необхідної нейропротекції, вплив на центральні механізми регулювання соматичної сфери, депресивно-тривожних на шарувань, з попередженням так званих панічних атак.

В процесі епілептизації мозку підвищується судомна готовність, а також може формуватися фармакорезистентність, що багато в чому пов'язано з реорганізацією нейронних мереж або безпосереднім пошкодженням гіпоталамуса, стовбурових та інших структур. Таким чином, необхідно своєчасно втручатися в патогенетичний процес розвитку симптоматичної Е для запобігання вищепереліченої ініціації та прогресування патологічної детермінанти на ранніх стадіях гіперактивації патологічної системи, яка формується [3, 10, 11].

Перспективними на наш погляд є експериментальні дослідження щодо створення адекватної та ефективної моделі ПТЕ. При цьому треба враховувати вищезгадану коморбідну патологію у ссавців, а також проводити підбір, вивчення та тестування як протисудомних ліків, так і препаратів, які оказують коригуючий вплив на коморбідні ПТЕ синдромів.

В сучасних умовах зростають вимоги до вибору протиепілептичних препаратів. Необхідно уточнювати певні критерії при обиранні антиконвульсанту, здатного мінімізувати погіршення супутніх ПТЕ симптомів, тоді як для підсилення ефективності лікування необхідний ретельний підбір адитивної терапії.

У зв'язку з цим вищевикладене дозволило визначити мету, а також сформулювати завдання дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи, яка виконувалася згідно плану ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України в межах виконання НДР "Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу" (№ державної реєстрації 0116U008822, строки виконання 2016-2019 рр.) та "Створення єдиної системи збереження соматичного та психічного здоров'я учасників дорожнього руху" (№ державної реєстрації 0118U001849, строки виконання – 2018-2020 рр.).

Дисертант є виконавцем вказаних наукових тем.

Мета дослідження. Дослідити в умовах експерименту та в клініці патофізіологічні особливості формування, перебігу посттравматичної епілепсії, а також обґрунтувати нові підходи до оптимізації діагностики і патогенетично обґрунтованої терапії.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні **завдання:**

1. Визначити особливості формування та перебігу посттравматичної епілепсії відносно отриманої черепно-мозкової травми.
2. Розробити експериментальну модель посттравматичної симптоматичної епілепсії та вивчити динаміку моторних, неврологічних, поведінкових та емоційних порушень в гострому періоді черепно-мозкової травми.
3. Обґрунтувати, розробити та оцінити ефективність патогенетично обґрунтованої терапії виявлених порушень у тварин в модельних умовах посттравматичної епілепсії.
4. Обґрунтувати та розробити патогенетично мотивований спосіб лікування пацієнтів з посттравматичною епілепсією та коморбідної патології.
5. З урахуванням даних клініко-експериментального дослідження оцінити ефективність розробленого способу лікування посттравматичної епілепсії.

6. На підставі отриманих даних відокремити основні показники патологічних процесів при посттравматичній епілепсії.

Об'єкт дослідження.

Моторні, неврологічні, поведінкові, емоційні та вегетативні порушення при посттравматичній епілепсії.

Предмет дослідження.

Характеристики клінічного перебігу, показники основних коморбідних порушень при посттравматичній епілепсії; модель посттравматичної епілепсії з подальшим тестуванням медикаментозних засобів при гострих та хронічних судамах.

Методи дослідження – неврологічні, клініко-експериментальні, електрофізіологічні, психометричні, вегетативне тестування, нейровізуалізація, ультразвукова доплерографія, експериментальні патофізіологічні методики: "відкрите поле", поведінкові, тестування когнітивного дефіциту, депресивних симптомів, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше розроблена модель посттравматичної епілепсії, яка є адекватною для відтворення як негайних, так і відтермінованих (хронічних) судом з мінімальною смертністю тварин та дозволяє скоротити терміни формування хронічних судом у тварин, а також є економічно ефективною.

За результатами експериментальних досліджень вперше виявлено, що за умов оригінальної моделі посттравматичної епілепсії індукуються негайні гострі судоми, розлади поведінки, локомоторики, пози, зниження або відсутність больових реакцій, розвиток депресивної симптоматики і когнітивного дефіциту.

Запропонована оригінальна схема лікування посттравматичної епілепсії в модельних умовах із раннім застосуванням етилметилгідроксиперідину сукцинату та пептидних комплексів, що попереджує формування посттравматичної епілепсії, розвиток коморбідних станів, поведінки,

когнітивного дефіциту, вазоспазму та виникнення летального виходу у щурів з передбачуваним гальмуванням механізмів епілептогенезу.

Вперше визначено, що разом із негайними судомами та тими, що ініціюються та маніфестують протягом першої частини спостереження, за умов відтвореної патології через 2-3 тижні в щурів виникали відтерміновані хронічні судоми, що вказує на епілептогенез, який продовжується у віддаленому періоді черепно-мозкової травми.

Вперше продемонстровано, що розроблене комплексне застосування вальпроєвої кислоти та адитивної терапії спричиняє усунення когнітивного дефіциту та зниження депресивних проявів ($p < 0,05$). В той же час реєструвався максимальний контроль над судомами із ліквідацією генералізованих нападів та зниженням частоти фокальних пароксизмів, що вказує на припинення вторинної генералізації патологічного посттравматичного судомного процесу.

Встановлено істотне скорочення латентного періоду посттравматичної епілепсії залежно від ступеню тяжкості черепно-мозкової травми ($p < 0,05$), фокальний компонент судом також був більш притаманний більш тяжкому пошкодженню мозку.

Вперше виявлено, що коморбідні прояви посттравматичної епілепсії у вигляді депресивних симптомів, когнітивного дефіциту, вегетативних дисфункцій частіше реєструвалися при більш тяжкій черепно-мозковій травмі та вираженому клінічному перебігу посттравматичної епілепсії.

Встановлено, що вальпроєва кислота має симпатиколітичні властивості та вірогідно скорочує кількісні проявлення вегетативних кризів, які розвивалися переважно на тлі відповідного вегетативного тону, а при застосуванні комплексної терапії зниження проявів симпатикотонії було в 2 рази з переходом до нормального вегетативного гомеостазу ($p < 0,05$). При цьому реєструвалося поліпшення повноцінної перфузії судин мозку зі зниженням характерного для черепно-мозкової травми та посттравматичної

епілепсії вазоспазму, особливо на тлі симпатичного переважання тону вегетативної нервової системи.

Вперше встановлено, що розроблене комплексне лікування посттравматичної епілепсії, окрім пригнічення пароксизмальних проявів, суттєво впливає на коморбідну патологію, перш за все психоемоційну складову, когнітивний дефіцит, а також нормалізує вегетативний статус пацієнтів.

Доведено доцільність застосування нового способу терапії (Інформаційний лист МОЗ України №79-2021, 2021 р.) для диференційованого лікування посттравматичної епілепсії і корекції коморбідних розладів.

Практичне значення одержаних результатів.

Одержані наукові дані щодо патогенетичних механізмів посттравматичної епілепсії, які дозволяють прогнозувати перебіг патологічного стану у віддаленому періоді черепно-мозкової травми.

Розширені уявлення щодо вегетативних дисфункцій як домінуючого синдрому, який впливає на патогенез та клінічний перебіг посттравматичної епілепсії особливо з кризовими станами за типом панічних атак, які легко виникали на тлі переважання симпатикотонії.

Вперше продемонстровано, що при застосуванні розробленого лікувального комплексу протисудомної та адитивної терапії контроль над нападами був максимальним зі значним скороченням ($p < 0,01$) їх кількості порівняно з монотерапією протиепілептичними препаратами.

Вперше доведено, що застосування ступеневої – в/в, в/м, та пероральної терапії етилметилгідроксиперідину сукцинатом, а також ендоназальне введення пептидних сполук попереджає формування посттравматичної епілепсії та летальний вихід у щурів на моделі посттравматичної епілепсії у гострому періоді з потенційованим протективним ефектом по відношенню до спричинених посттравматичною епілепсією порушень поведінки, больової чутливості, вираженості вазоспазму.

З урахуванням того, що вегетативні дисфункції впливають на епілептогенез та подальший розвиток посттравматичної епілепсії, вперше обґрунтовано доцільність застосування протипілептичних препаратів та адитивної терапії посттравматичної епілепсії залежно від стану автономного тону, при цьому комбінація вальпроєвої кислоти з етилметилгідроксиперідину сукцинатом та пептидними комплексами є найбільш ефективною у разі симпатичного напрямку вегетативного тону.

Запропоновано спосіб лікування посттравматичної епілепсії, який, окрім контролю над нападами, впливу на їх частоту та вегетостабілізуючий ефект, позитивно впливає на психоемоційні, когнітивні та інші коморбідні розлади.

Розроблений та впроваджений в практику «Спосіб лікування тремору при церебральних ангіодистоніях» (патент України № 122897) та «Спосіб лікування церебральних ангіодистоній з вестибулярними дисфункціями та когнітивними порушеннями в хворих шийним остеохондрозом» (патент України №131228). Розроблені та запатентовані «Спосіб лікування тремору при церебральних ангіодистоніях» (патент України №119911) та Спосіб лікування церебральних ангіодистоній з вестибулярними дисфункціями та когнітивними порушеннями в хворих шийним остеохондрозом (патент України №119831).

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в лікувальну практику КНП «Міська клінічна лікарня №10» ОМР (м. Одеса) та Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (м. Одеса) а також через 2 інформаційні листи МОЗ України та 1 рацпропозицію.

Отримані результати застосовані у навчальному процесі на кафедрах загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, на кафедрах

патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету та Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. За результатами роботи виданий навчальний посібник «Спосіб лікування тремору при церебральних ангіодистоніях. Шкали, тести та опитувальники для оцінки дрижальних гіперкінезів».

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею автора. Спільно з науковим керівником, професором Стояновим О.М. визначена тема дисертаційної роботи, мета і завдання дослідження. Автор самостійно провела інформаційний і патентний пошук, аналіз наукової літератури з проблеми. Розробила програму та алгоритм обстеження, відбір груп пацієнтів та експериментальних тварин.

Дизайн дослідження, включаючи його програму, визначення мети із задачами її реалізації, а також об'єкта, предмета запропоновані автором. Також автором обрані методологічні основи та методичні підходи для опрацювання первинного матеріалу власноруч зібраному.

Автор самостійно провела клініко-неврологічне обстеження і лікування пацієнтів з ПТЕ та коморбідних порушень, брала участь в експериментальних та нейрофізіологічних дослідженнях, провела повний обсяг психометричного і вегетативного тестування з використанням відповідних проб і тестів, виконала статистичний аналіз і узагальнила результати дослідження.

Ідеї та розробки співавторів колективно опублікованих робіт у дослідженні не використовувалися. Загальна комплексна оцінка клінічних та експериментальних складових дослідження обговорена з науковим керівником, узгоджені також основні висновки та наукові положення.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи та результати досліджень висвітлені на Науково-практичній конференції "Профессиональное здоровье работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине" (14 вересня 2017 р., м. Одеса); Всеукраїнській науково-методичній

конференції, присвяченій 25-річчю медичного інституту СДУ (15 листопада 2017 р, м. Суми); Виїзній спільній конференції науково-практичних товариств неврологів Одеської області та обласній асоціації патофізіологів "Актуальные вопросы нейронаук" (9 лютого 2018 р., м. Ізмаїл); XV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених "Перший крок в науку-2018" (19 квітня 2018 р., м. Вінниця); Науково-практичній конференції "Патофизиология почек и водно-солевого гомеостаза" (15 лютого 2018 р., м. Одеса); Міжнародній конференції "XVII Чтения им. В.В. Подвысоцкого" (24 травня 2018 р., м. Одеса); Міжнародній конференції студентів та молодих вчених "Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини" (19 квітня 2018 р., м. Одеса); Науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні питання сучасної неврології" (13 березня 2020 р., м. Харків); VIII Національному конгресі патофізіологів України присвяченому 120-річчю Одеської патофізіологічної школи (15 травня 2020 р., м. Одеса); I Міжнародній науково-практичній конференції НПП та молодих науковців «Актуальні аспекти розвитку науки і освіти». ОДАУ України (13 квітня 2021 р., м. Одеса).

Публікації. За матеріалами дослідження опубліковано 18 наукових праць, з них 6 статей у наукових фахових журналах (4 – в журналах іноземних видавництвах), 8 тез у матеріалах з'їздів, конференцій, а також 4 патенти України на винахід та корисну модель.

Об'єм і структура роботи. Дисертація викладена на 204 сторінках комп'ютерного тексту, містить анотацію, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, розділ аналізу та узагальнення результатів, висновки та практичні рекомендації. Перелік використаних літературних джерел містить 319 джерел, з них 225 кирилицею, 94 латиницею. Робота ілюстрована 24 рисунками і 5 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМА ВИНИКНЕННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ, ЇЇ ДІАГНОСТИКА ТА КОМБІНОВАНА ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ (Огляд літератури)

1.1. Медико-соціальне значення ЧМТ та її наслідків

Травматичне ушкодження мозку є мультидисциплінарною проблемою, до якої залучений великий ряд медичних спеціальностей.

Актуальність цієї роботи пов'язана з високими статистичними показниками поширеності та смертності від ЧМТ, інвалідизацією осіб, що вижили, маловтішний довгостроковий прогноз, розвиток наслідків і залишкових явищ зі зниженням якості життя у віддаленому періоді. Також слід враховувати високу медико-соціальну і економічну значущість, прями і непрямі втрати внаслідок загублення так званого "трудового потенціалу" не тільки постраждалих, а й суспільства в цілому [31, 32, 33].

ЧМТ можна трактувати як збірне поняття, яке включає в себе різні види механічного пошкодження речовини мозку, черепа, оболонок, церебральних судин та ін. Показники поширеності ЧМТ в світі значно варіюють – від 95 до 783 на 100 тис. населення на рік, а показник смертності населення становить від 9,5 до 66 на 100 тис. населення на рік [33-35].

Слід зазначити, що в країнах з низьким доходом ці показники неухильно ростуть, що дозволяє охарактеризувати травму мозку як "тиху епідемію".

Щороку в світі понад 10 млн. чоловік помирає або госпіталізується в зв'язку з ЧМТ [36]. Близько 2,4 млн. стають інвалідами [37].

Дані Консенсусу з дослідження хвороб мозку в Європі вказують, що більше 700 тис. – страждають від наслідків ЧМТ [38].

В Україні в рік від ЧМТ гинуть більше 11 000 чоловік, з них 55% помирають ще до надходження в стаціонар, а 42% – в лікарні, що перевищує такий показник у розвинених країнах в 1,5 рази [39].

У плані гендерних відмінностей, світова статистика вказує, що чоловіки отримують такий вид травми в два-три рази частіше за жінок у всіх вікових групах [40,41].

Відомо, що ЧМТ в переважній більшості зустрічається в молодому працездатному віці, з максимумом в діапазоні 14-24 роки, та є головною причиною інвалідизації та смертності в осіб від 20 до 40 років, при цьому вона перевищує смертність від серцево-судинних захворювань в 10 разів, а онкологічних – в 20 разів. У структурі інвалідності – досягає 30% [42].

У той же час, збільшення тривалості життя, розширює віковий діапазон можливостей отримання ЧМТ людьми похилого віку, а також характерних для цього контингенту падінь внаслідок різних причин (дегенеративні захворювання в ЦНС, вікове погіршення моторики, зору, побічні ефекти деяких лікарських, в першу чергу міорелаксантів, психотропних, антигіпертензивних засобів та ін.). Існують дані, що падіння у літніх людей в 10% закінчуються ЧМТ [43,44].

При травматичних ушкодженнях мозку, навіть при всіх сприятливих супутніх умовах реабілітації необхідний значний період часу для можливого відновлення функцій та адаптації організму.

Крім цього, травма мозку може ускладнюватися гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК). У свою чергу, домінуючі рухові та інші розлади при інсульті, нерідко призводять до ЧМТ.

Слід зазначити, що травматичне і/або ішемічне пошкодження мозку (ТПМ) мають загальні клініко-патогенетичні риси.

1.2. Симптоматична епілепсія при травматичному ураженні мозку

Епілепсія – найпоширена патологія з серйозних пошкоджень мозку та, ймовірно, найбільш серйозна серед медичних розладів (з Європейської

декларації з епілепсії). Відомо, що епілепсія є третьою причиною неврологічних проблем після деменції та інсультів у пацієнтів старших вікових груп.

На земній кулі, за даними Міжнародної Ліги по боротьбі з епілепсією, налічується до 50 млн. Чоловік, які страждають цим захворюванням, близько 100 млн. людина коли-небудь мали або матимуть епілепсію протягом усього їхнього життя, з 810 млн. живуть в Європі – 6 млн. страждають на епілепсію, з них 2 млн. дітей [45].

Симптоматична епілепсія розглядається як наслідок відомих чи передбачуваних хвороб головного мозку.

Відповідно до останнього перегляду класифікації ILAE Classification Of the Epilepsies [46], епілептичний синдром являє собою сукупність ознак, яка зустрічається в комбінації та включає типи нападів, дані електроенцефалографії (ЕЕГ), результати візуалізаційних досліджень.

Одиночні або випадкові епілептичні напади не можуть розглядатися як епілепсія.

Придбана або симптоматична епілепсія вказує на певну причину і в міру вдосконалення діагностики становить більшість епілепсій, витісняючи криптогенні її форми.

Необхідно диференціювати симптоматичну Е від синдрому.

Епісиндром характеризується супутньою патологією, причому є одним з багатьох інших проявів активно поточного патологічного процесу в мозку. При цьому виявляються вогнищеві і загальнономозкові симптоми відповідного патологічного процесу. Відсутня поліморфізм нападів.

Необхідно відмітити, що епісиндром при пухлинах мозку, енцефалітах, прогресуючих церебральних захворюваннях не є симптоматичною епілепсією.

Однак існують думки, що такі стани можна віднести до процесуальних симптоматичних епілепсіях.

Встановлення діагнозу на рівні синдрому може мати етіологічне, прогностичне значення та впливати на призначення лікування [45].

Найпоширеніші форми Е у дорослих – ПТЕ та постінсультна епілепсія – відносяться до симптоматичних епілепсій. При цьому, травматичне ушкодження мозку – головний фактор ризику у молодих дорослих, що визначає розвиток 13% придбаних епілепсій [46]. У 25% пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт, в подальшому виникають епілептичні напади. Після 45 років ішемічний інсульт є основний фактор ризику розвитку симптоматичної епілепсії [47-49]. Таким чином, основним контингентом пацієнтів стають особи працездатного віку, у яких тривале призначення ПЕП тягне за собою погіршення якості життя, особливо при розвитку різних когнітивних порушень.

Виділені актуальні для дослідження аспекти стосуються симптоматичної епілепсії в основних класифікаціях в тому числі діючі та розробленої і затвердженої в останні роки класифікації Міжнародної протиепілептичної ліги (Перегляд і оновлення 2017 року) [46].

Симптоматична епілепсія характеризується: початком в будь-якому віці; неврологічними і психопатологічними симптомами ураження мозку; тривалим з тенденцією до фармакорезистентності плинном; поганою переносимістю хворими барбітуратів і гідантоїнів, при кращій ефективності і переносимості карбамазепіну, вальпроатів і нових ПЕП; парціальними (прості, комплексні, гемілатеральні – парціальні комплексні судом) та/або вторинно генералізованими нападами в більшості випадків.

У класифікації Бурд Г.С. (1995) в п.1 виділяються "Епілепсія та епілептичні синдроми, пов'язані з певною локалізацією епілептичного вогнища (фокальна, локальна, парціальна епілепсія), а в підпункті 1.2 – Симптоматична локально обумовлена епілепсія, крім цього в п/п. 3.1 – вказана Епілепсія та епілептичні синдроми з генералізованими і фокальними нападами [50, 51].

У діючій міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКБ 10) виділені: «Епізодичні і пароксизмальні розлади» (рубрики G40-47). До складу рубрик входять G40.0 – Локалізована (фокальна) (парціальна) ідіопатична епілепсія та епілептичні синдроми з судомними нападами з фокальним початком; G40.1 – з простими парціальними нападами; напади без зміни свідомості; Прості парціальні припадки, що переходять у вторинно генералізовані напади; G.40.2 Локалізована (фокальна) (парціальна) симптоматична епілепсія та епілептичні синдроми з комплексними парціальнимисудомами; Напади зі зміною свідомості, часто з епілептичним автоматизмом; Комплексні парціальні напади, що переходять у вторинно генералізовані пароксизми.

У класифікації Міжнародною лігою боротьби з епілепсією (Кіото, 1981) виділені три класи епілептичних нападів: 1. Парціальні. 2. Генералізовані. 3. Некласифіковані.

У класифікації епілепсії, яка прийнята міжнародною лігою боротьби з епілепсією в Нью-Делі (США) в 1989 р. виділено:

1. Епілепсія та епілептичні синдроми, пов'язані з певною локалізацією епілептичного вогнища (фокальна, локальна, парціальна епілепсія):

1.2. Симптоматична локально обумовлена епілепсія.

2.3. Генералізована симптоматична епілепсія та епілептичні синдроми:

2.3.2. Специфічні синдроми.

3. Епілепсія та епілептичні синдроми, які не можуть бути віднесені до фокальних або генералізованих: 3.1. ... з генералізованими і фокальними нападами; 3.2. ... без певних проявів, характерних для генералізованих або фокальних нападів.

В класифікації епілептичних нападів прийнятої Міжнародною протиепілептичною лігою (перегляд і оновлення 2017 року) [46] вирішено залишити поділ нападів на вогнищеві (фокальні) і генералізовані (в 2010 р.

пропонувалось всі напади вважати вогнищевими). Термін "парціальний" скасовано.

Вогнищеві та генералізовані напади розподілені на моторні і немоторні

Вогнищеві (фокальні) напади виникають всередині мережі (network), що обмежується однією півкулею. Вони можуть бути розрізнено локалізовані або мати більш широке розповсюдження, а також можуть походити із підкіркових структур. Крім цього серед вогнищевих епілептичних нападів скасовано їх поділ на прості та складні.

Збереження усвідомлення (awareness) використовується в якості класифікатора тільки вогнищевих нападів, підкреслюється важливість внесення стану свідомості безпосередньо в назву нападу.

Простий парціальний напад – усвідомлений вогнищевий напад (simple partial=seizure focal aware seizure). Складний – вогнищевий напад з порушеним усвідомленням (complex partial=seizure focal seizure with impaired awareness).

Не вживаються терміни “скроневий”, “лобний” т. ін., тобто локалізаційно напади не класифікуються.

В описанні нападу не вживається термін “судомний” (конвульсивний), а тим паче “розгорнутий” – описується конкретний тип: тонічний, клонічний, тоніко-клонічний, епілептичний спазм тощо.

Вогнищеві напади із психічними симптомами перейменовуються у когнітивні (порушення мислення, мови, просторового сприйняття, пам'яті, праксису) та емоційні (страх, ейфорія, сміх, плач) [52].

Крім ЧМТ та мозкового інсульту, до найбільш значущих етіологічних факторів симптоматичної епілепсії відносять: пухлини головного мозку, перинатальну патологію, інфекційні захворювання [52].

1.3. Посттравматична епілепсія. Визначення понять

Як було сказано раніше, одним з найбільш частих ускладнень ЧМТ є ПТЕ, яка є хронічним захворюванням, що розвивається після перенесеної травми мозку і характеризується повторними неспровокованими нападами, порушенням рухових, чутливих, вегетативних і психічних функцій, що виникають внаслідок надмірних нейронних розрядів [53-55].

Термін ПТЕ не є у складі МКХ-10 та не враховує всієї складності та різноманіття проявів пароксизмальних станів, які формуються після перенесеної ЧМТ [56]. Слід враховувати механізми, тяжкість пошкодження, великої кількості зацікавлених структур і рівнів ЦНС, локальність або дифузність ураження, а також їх комбінації; дії за типом удару або імпульсу, деформаціями, змінами об'єму черепа, варіантів прискорень та інших механічних ефектів; порушення церебрального кровообігу та ліквородинаміки, нейродинамічних процесів з вивільненням збуджуючих амінокислот, гіперактивацією глутаматних рецепторів, підвищенням до токсичних рівнів концентрації вільного кальцію, азотовмісних компонентів, активних альтеруючих радикалів, а також зниження антиоксидантного захисту, ініціація загибелі нейронів та ін. [57, 58]. Обов'язковим є залучення до патологічного процесу нейроендокринної та імунної системи [59].

Складність інтерпретації термінології полягає в тому, що, згідно з останньою, під "ПТЕ" можна розглядати будь-який епінапад, що виник після перенесеної ЧМТ [56]. Таким чином, діагноз ґрунтується тільки на наявному факті розвитку епіпароксизму після ЧМТ [46] без урахування його виникнення в паралельному розвитку або існування різних факторів, а також їх комбінації, що впливають на епілептогенез.

ПТЕ, яка є симптоматичною Е пов'язана з певною локалізацією патологічного процесу.

Проте різні механізми розвитку Е і, зокрема ПТЕ мають на увазі і супроводжуються різноманіттям клінічних і параклінічних проявів, в тому

числі частотою, відтермінованістю виникнення та охопленням всього відомого спектру епілептичних нападів [60, 61].

Відомо, що існують епінапади раннього періоду ЧМТ, коли на перший план виступають зміни метаболізму і функціонування мозку в екстремальних умовах з розвитком ушкодження судин, аксонів, змін внутрішньочерепного тиску, вазопарез, вазоспазм, зміною кровонаповнення, електролітного балансу, кислотно-лужної рівноваги, ліквородинаміки, набрякового і дислокаційного синдромів [62].

Зареєстровано пряму залежність між тяжкістю ЧМТ і ризиком розвитку ПТЕ протягом перших 5 років після пошкодження мозку [63].

У загальній структурі Е посттравматичні форми складають 5-7%, а з усіх вперше зареєстрованих – 10% [64] з максимальним значенням у молодих осіб. ПТЕ – найбільш часта причина Е у вікового контингенту в діапазоні 15-30 років, в цих випадках на її частку припадає 20% від усіх симптоматичних форм Е [64, 65]. ПТЕ максимально поширена в осіб 15-24 років, причому, в залежності від тяжкості ЧМТ ці показники становлять від 1,9 до 37%. В США поширеність ПТЕ в залежності від тяжкості ЧМТ становить від 2 до 50% [60].

Згідно загальнопопуляційних досліджень, важка ЧМТ підвищує ризик розвитку ПТЕ в 29 разів проти легкої, при якій цей показник збільшується всього в 1,5 рази [33,60]. У дітей до 14 років питома вага ПТЕ може скласти до 14% [64], в той же час у осіб старше 65 років цей показник дорівнює 8%.

Дорожно-транспортні пригоди (ДТП) є основною причиною ПТЕ (47% випадків в популяції) [63], особливо в дитячому віці – досягаючи 64,3% [63]. У випадках ЧМТ внаслідок падіння ПТЕ розвивається у 30%, під час відпочинку та заняттях спортом у 14%, при нападах у 7% постраждалих.

Відомо, що для ЧМТ характерний переважно вогнищевий характер розвитку патологічного процесу, проте останнім часом накопичилося безліч клініко-експериментальних підтверджень наявності дифузного ураження мозку. Ці морфофункціональні зміни співіснують і взаємодіють між собою із

різним ступенем переважання [60, 63]. З огляду на підвищену збудливість нейронів можна констатувати, що ЧМТ «зачіпає» всі епілептогенні зони ЦНС [60].

При ПТЕ існує каскад перетворень, таких як спайково-запальний процес, гліоз, нейрогенез, синаптогенез, проліферація нейронів, колатеральний спраутинг. Такий морфофункціональний "перемонтаж" стимулює формування епілептичного вогнища [65-68], пояснює можливий тривалий латентний період маніфестації ПТЕ [60].

Крім цього, необхідно враховувати етапність формування генератора патологічно посиленого збудження: порушення пластичності межнейрональних процесів, збій ансамблевої діяльності нейронів; генетичну схильність і наявні аномалії розвитку мозку; трофічні розлади; кіндлінгу; порушення продукції гальмівних медіаторів; електролітного обміну; зміну складу глії [63,69,70,71]. Дисбаланс концентрації ендогенних біоактивних речовин та наявність епілептизованих нейронів індукують інтактні клітини, об'єднуючи і синхронізуючи їх активність, проте в ранніх стадіях її недостатньо для реалізації пароксизму. У пізніх стадіях послаблюється гальмівні механізми, а потужність генератора гіперзбудження зростає, що дозволяє активувати його слабкими подразниками, а його активність підтримується і зростає, полегшуючи виникнення подальших нападів. Виникнення вторинних генераторів – один з моментів які з часом можуть домінувати, тим самим визначаючи різноманітність і трансформацію пароксизмів в структурі ПТЕ. Крім цього, на такого роду процеси впливають протиепілептичні ліки. Кількість генераторів гіперзбудження може збільшуватися, а також вони можуть "мігрувати".

Такого роду механізми формують патологічну детермінанту, що взаємодіє з іншими підсистемами ЦНС, "епілептизуючи" мозок.

Виникнення ПТЕ може відбуватися за рахунок дезорганізації роботи і пошкодження антиепілептичної системи, змін функціонування хвостатого ядра, таламусу, при склерозі гіпоталамуса, кістозних утворень в

навколо мозочкового простору, мозочку, незвичайному положенні мигдалин тощо [39-41].

Негайні (перша доба після ЧМТ) та ранні (перший тиждень від ЧМТ) напади можна трактувати як безпосередню неспецифічну відповідь на інтенсивне пошкодження [56]. Така реакція ЦНС не може бути віднесена до Е, яка довго тривало формується. Ранні судомні напади виникають у 6-10% потерпілих [54], при важкій ЧМТ – у 10-15% особливо у осіб старших 30 років [60], а при наявності факторів ризику – у 30%.

У 5% госпіталізованих унаслідок ЧМТ, а в умовах важкої травми з неврологічними ускладненнями і проникаючим пораненням оболонок мозку – в половині спостережень.

Найбільш часто такі клінічні феномени проявляються у дітей (2-17%), при важкій травмі вони досягають 30-35% і зазвичай мають сприятливий прогноз, що підтверджується даними ЕЕГ. Більш ймовірним є виникнення пароксизмів у дітей у випадках вдавлених переломів черепа, проникаючої ЧМТ, внутрішньочерепних, особливо субдуральних гематомах. Відзначено тісну кореляцію з тяжкістю ЧМТ [60]. Половина ранніх пароксизмів реєструється в перший тиждень, а основна їх маса маніфестує в першу добу після ЧМТ (72-84%) у вигляді генералізованих тоніко-клонічних нападів. Надалі вони стають фокальними (понад 50% – прості парціальні, частіше моторні прояви клонічних судом на протилежній вогнищу боці) або вторинно генералізованими. Ю.В.Олексієнко [56] не виключає виникнення у одного пацієнта обох типів нападів. У дітей досить часто (10%) розвивається епістатус [54].

Можливі варіанти виникнення ранніх пароксизмів на фоні зниженого порогу судомної готовності та наявності преморбідного обтяження.

Відомо, що хронічна алкогольна інтоксикація, абстинентний синдром, початок делірію сприятимуть появі розгорнутого та інших судомних нападів спровокованих ЧМТ. Судоми абстинентного синдрому займають друге місце по частоті (15%) від усіх нападів. Можливо, це пов'язано з виникненням

більш тяжкого за вираженістю пошкодження мозку на тлі зміненого етанолом та продуктами його метаболізму нейротрасмітерного балансу, внутрішньоклітинного транспорту мінералів та ін.

Існує абстинентна гіпотеза стимуляції епілептогенезу за рахунок періодичного скасування прийому етанолу, що нагадує собою кіндлінг-модель Е. Передбачається роль сумарного впливу, коли стресовий фактор відміни алкоголю накладається на травматичне ушкодження мозку.

Одним з можливих варіантів є виникнення епінападів у хворих Е спровокованого ЧМТ.

Маються відомості, що епілептогенез залежить від характеру травми мозку з деякими відмінностями. У випадках відкритої ЧМТ – превалюють і втручаються у формування Е рубцеві зміни в області конвексітальних відділів мозку, і в першу чергу – кори. [54].

При закритій ЧМТ (ЗЧМТ) виникають множинні забої, в тому числі в ділянці гіпокампу. В результаті незалежно від вогнищ в неокортексі, епіактивності в пошкодженому гіпокампі починають поступово домінувати. [49].

У віддаленому періоді виникають відстрочені вторинні пошкодження мозку, в тому числі з накопиченням глутамату і появою ексайтотоксичності, шкідливою дією вільних радикалів та ін. Важливу роль відіграють порушення в імунній системі, а також дезорганізація функцій ВНС [56, 72]. Описано кореляційні зв'язки виникнення Е зі ступенем розвитку гідроцефалії, гіпоперфузії скроневої частки. Можливе виникнення ПТЕ при недостатньому формуванні гліального бар'єру в місці пошкодження мозку [47, 74]. Вищесказане сприяє поступовому формуванню судомної активності ЦНС через тривалий латентний період. Це положення підтверджується статистичними даними про розвиток другого нападу протягом двох років у 18-86% осіб перенесли ЧМТ, що забезпечує всі підстави для постановки діагнозу ПТЕ.

Щодо термінів маніфестації пароксизмів, ПТЕ розподіляється наступним чином: 40% в перші 6 місяців; 50-60% – протягом року і 80% – протягом двох років від моменту ЧМТ. Зв'язок пароксизмів з перенесеною травмою мозку повністю втрачається і досягає фонового значення при значному часовому інтервалі – до 10-15 років [60].

Особливості будови черепа, причини та механізми травматичного пошкодження зумовлюють найбільш часту локалізацію вогнища зміненої нейроактивності в лобовій і скроневій областях мозку, які в свою чергу є високоепілептогенними зонами [53]. За даними відео ЕЕГ-моніторингу [54] встановлено, що осередки епілептичної активності локалізуються в: скроневій (56%), лобовій (36%), тім'яній (5%) і потиличній (3%) частках.

На підставі наявності анатомо-фізіологічних кореляцій травми мозку і епілептиформної активності виділяють лезіональну форму ПТЕ, коли патологічна активність виникає перифокально області пошкодження.

Нелізіональна форма симптоматичної Е стосується пошкоджень гіпокампальних відділів і переважає в структурі набутої Е.

Як було сказано вище, ПТЕ охоплює весь спектр існуючих судомних нападів: без зміни свідомості, парціальних – із затьмаренням свідомості, а також симптоматичних і вторинно генералізованих. Все ж первинно-генералізовані судоми, як і абсанси, зустрічаються значно рідше і, можливо, ЧМТ не є їх причиною [60].

На думку В. О. Генералова [72, 74], лезіональний є основним типом нападів та включає в себе парціальні, вторинно генералізовані з повільною клініко-енцефалографічною генерацією. Вони можуть поєднуватися з простими і складними парціальними нападами, та при цьому будь-який з них може вдруге генералізуватись. Парціальні або фокальні напади є дуже різноманітними за своєю клінічною картиною – від відхилень в поведінці до тоніко-клонічних судом. Їх легко пропустити через можливість субклінічних проявів, коли відзначають тільки суб'єктивні переживання та наявність поведінкових корелятивів.

Важливою особливістю скроневих судом є те, що в 2/3 спостереженнях виникають вегетативна, психотична, соматосенсорна, нюхова, смакова та інші види аури. Прояви простих випадків різноманітні, пов'язані з контрлатеральними розрядами у відповідних полях скроневої кори мозку і співвідносяться з ауурою. Складні – супроводжуються порушеннями свідомості та можуть починатися з простого нападу. Локалізація вогнища в лобовій долі досить рідко провокує розвиток аури, переважають моторні компоненти [75].

1.4. Основні фактори ризику ПТЕ

Не у кожної людини яка перенесла ЧМТ розвивається ПТЕ. Можлива генетична детермінація. Відомо, що сімейний анамнез підвищує ризик розвитку ПТЕ на 6-17% в порівнянні з 3-4% без нього. Однак вроджена і/або генетична схильність є відносно слабким провокуючим фактором ПТЕ, в порівнянні з тяжкістю отриманої травми [60]. Найбільш значущими для виникнення ранніх судом є: молодий вік, особливо діти до 5 років; гостра внутрішньомозкова гематома; дифузний набряк мозку; внутрішньочерепне чужорідне тіло; вогнищевий неврологічний дефіцит; перелом кісток черепа; втрата свідомості в момент травми більше 30 хвилин [53, 54].

До основних факторів ризику розвитку ПТЕ відносять: тривалість коми після ЧМТ більше 7 діб; відсутність реакції на світло однієї з зіниць в гострому періоді травми; наявність ранніх нападів в анамнезі (у дорослих); проникаюча ЧМТ; втиснутий перелом черепа; забій мозку; вогнищевий неврологічний дефіцит; зміщення серединних структур мозку більше 5 мм; преморбідний хронічний алкоголізм; множинні нейрохірургічні втручання; субдуральна гематома; вік старше 65 років; втрата тканини мозку [76, 77].

Відповідно до формули "зважених категорій травм" [76] значна частота розвитку ПТЕ пов'язана з центрально-парієтальною локалізацією ЧМТ; ранніми нападами; наявністю внутрішньомозкової гематоми.

Як вже було сказано вище, в умовах важкої ЧМТ з наявністю неврологічних ускладнень пізні напади можуть реєструватися у 50% пацієнтів. Найбільш високий ризик ПТЕ пов'язаний з вогнепальними пораненнями мозку, пенетрацією оболонок кісткою або металевим предметом, при цьому, ризик формування ПТЕ збільшується до 60% [53].

Також є відомості, що ймовірність виникнення ПТЕ підвищується при великих вогнищах поразки, залученні лобових і скроневих часток [63, 69], множинних білатеральних контузій (до 66%) [73], вогнепальному нелінійному ураженні двох часток мозку. Також ризик ПТЕ підвищений у пацієнтів після геморагічних інфарктів [58], спонтанної внутрішньомозкової гематоми [78], що, можливо, підтверджує висунуту Willmore L. J. (1978) [79] гіпотезу про те, що кровотеча в контакті з нервовою тканиною – важливий фактор розвитку ПТЕ [71, 79].

Протягом першого року після ЧМТ ймовірність розвитку епінападу в 12 разів вище, ніж в популяції (Willmore L.J.) [79]. У цей період судомні пароксизми дебютують у 57% пацієнтів, що страждають ПТЕ. Можливо спрацьовує механізм тривалої компенсації (навіть при ЛЗЧМТ) або спроба регенерації, що призводить до формування патологічних нервових зв'язків, при цьому критичний час виникнення ПТЕ становить до 2 років [61]. Після 5 років від ЧМТ кореляційний зв'язок виникнення епілептичних нападів слабшає і вже не має лінійної залежності [53, 56].

1.5. Вплив ВНС на формування ПТЕ

Відомо, що ВНС забезпечує адекватну відповідь на пошкодження, залучаючи всі рівні її організації, починаючи від стовбура мозку, вегетативних ядер черепних нервів та ретикулярної формації, які регулюють життєво важливі функції, особливо в процесі розвитку ПТЕ. Порушення злагодженого функціонування ВНС може провокувати пароксизмальність протікання патологічних процесів [80-86].

При зриві адаптаційних механізмів посилюються гальмівні механізми, що спричиняє масштабний вплив вегетативної системи на процеси клінічної маніфестації, розвитку і підтримки епілептогенезу [85-88].

Відомо, що *n. vagus* бере участь в активації антиепілептичної системи, особливо при його стимуляції [89-91]. Вагальний вплив розповсюджується на рухові, ідеаторні та автономні компоненти судомного синдрому. Він є пов'язаним з рефлекторними дугами дихальної, травної систем та забезпечує можливу участь в провокуванні та оформленні аури або вегетативних компонентів пароксизму.

Лімбічна система (ЛС) активно бере участь в епілептогенезі, знижуючи поріг судомної активності. Крім цього, ЛС втручається в основні механізми інгібуючого впливу на епілептичне вогнище, формує і регулює біоелектричну активність мозку [91, 92]. А відомі замкнуті ланцюгі створюють умови для тривалої реверберації збудження по ним.

Висхідні та низхідні впливи на ВНС визначають симптоматику мимовільного повороту погляду і голови, вестибулярні пароксизми, реакції на зорові і слухові подразнення [87, 93, 94].

Тракти в гіпокамповій формації об'єднують структури середнього та переднього мозку. Ураження може проявлятися скроневими пароксизмами з паросмією і вираженим вегетативним супроводом [95, 96], контролює афективні рухові реакції [89, 91, 96, 97].

Гіпоталамус при всіх видах стимуляції ініціює ендокринні та вегетативні реакції, інтегрує гуморальну і автономну відповіді, продукуючи гормони, які запускають ряд гуморальних адаптаційно-приспосувальних механізмів.

Симпато-адреналова система вивільняє катехоламіни з периферичного нерва і мозкової речовини надниркових залоз.

Таким чином, злагоджене функціонування надсегментарних структур та шляхів забезпечує афективно-мотиваційний аспект сприйняття стимулів [91, 96, 97], підтримує систему адаптації.

Різноманіття складних шляхів між структурами ЛС у вигляді нейронного кола, що описано Папесом, створює умови для тривалого циркулювання збудження і збереження його, що дозволяє передавати такий стан нейронів іншим системам [91, 98].

Елементи мезенцефало-лімбічного кола Наута регулюють різні форми поведінки, а також беруть участь в організації циклу «сон-неспання» [69], що власне є важливим для синхронізації нейрональної активності, виникнення і поширення збудження.

Кора мозку оцінює біологічну значимість пошкодження, дає емоційно-поведінкове забарвлення відчуттів, контролює і запускає нейроендокринну регуляцію пристосувальних реакцій [90, 93, 94, 99-102], об'єднує різні епісистеми, сприяє кірковому епілептогенезу.

Таламус – генератор гіперактивних нейронів власних ядер [92, 103]. Порушення таламо-кортикальних взаємодій формують епіактивність. При цьому, таламус може ініціювати епірозряд зі стійким впливом на кору.

Хвостаті ядра входять в структуру антиепілептичної системи [69, 103], здатні контролювати кіркові осередки та пригнічувати ефект кіндлінга. Їх пошкодження підсилює епіактивність, а також послаблює контроль над довільними рухами, що може проявлятися поєднанням судомних нападів і поліморфних гіперкінезів. Прямий зв'язок із медіальними ядрами таламуса доведений миттєвою реакцією нейронів хвостатого ядра на подразнення зорового горба [93, 94, 104, 105]. Наявність широкої контактної мережі дозволяє здійснювати інтегративну діяльність, в тому числі – рухову та вегетативну.

1.6. Епілептогенез

Питання виникнення епілепсії, механізмів епілептогенезу до сих пір не до кінця розкриті та є предметом дискусії [106].

Відома і загальноприйнята гіпотеза полягає в тому, що дисбаланс між збудливими (глутамат, аспартат) і гальмівними (ГАМК, таурин, гліцин,

норадреналін, дофамін, серотонін) нейротрансмітерами формує складні взаємини структур епілептичної та антиепілептичної систем [107].

Однією з основних причин стимуляції епілептогенезу також є гіпоксія, яка активує процеси перекисного окислення ліпідів ПОЛ [108, 109]. В реалізації і розвитку епіпароксизму беруть участь активні форми кисню, окислювальний стрес, посилений метаболізм на тлі зміни енергетичного обміну [110]. При цьому зростає споживання кисню і глюкози, чому сприяє посилення церебрального кровотоку в кілька разів, підвищення артеріального тиску, розширення мозкових судин, пов'язаного з локальним виділенням ендотеліального фактора релаксації та ін.

Незважаючи на процеси в ЦНС, відповідаючих за підтримку гомеостазу, при такій активній роботі багато систем, що обслуговують ЦНС, швидко виснажуються з появою енергетичного дефіциту. Такий гіпометаболізм проявляється і супроводжує межіктальний період [111].

Неконтрольована активація ПОЛ триває поза мережами пароксизму з подальшим пошкодженням мембран (в тому числі мітохондріальних), їх структурних білків, що має прямий зв'язок з енергетичним дефіцитом. При цьому виникають так звані "електричні пробої" власне мембранним потенціалом і потенціалом дії [112].

Тривала активація ПОЛ посилює ці процеси, і в підсумку, призводить до загибелі нейронів.

Відомо, що для епілептичного вогнища характерна тривала ішемія, яка в свою чергу сприяє накопиченню продуктів ПОЛ.

Експериментальні дослідження довели, що реалізація нападів полегшується в умовах підвищеної активності ПОЛ, особливо при важкому перебігу епілепсії [113, 114].

Локальне накопичення продуктів ПОЛ переважно супроводжує осередкову або первинно-генералізовану епілепсію, що характерно для симптоматичних нападів посттравматичної або постінсультної етіології [115].

Ще одним доказом провокування ПОЛ дезінтеграції ЦНС є використання антиоксидантних препаратів, що пригнічують ліпопероксидацію та уповільнюють епілептизацію мозку, таку ж дію можуть надавати деякі ПЕП [116].

У міру пригнічення антиоксидантного захисту відбувається зниження концентрації ряду ферментативних і вітамінних сполук в плазмі, еритроцитах, спинномозковій рідині, особливо достатньої кількості магнію. Вказується, що знижена активність супероксиддисмутази-1 асоційована з ураженням мітохондрій, а її дефіцит в спинномозковій рідині може служити предиктором фармакорезистентності Е. Ці ж самі закономірності відносяться до зниженою концентрації відновленої форми глутатіону. Вважається, що співвідношення відновленої та окисленої його форми – фактор ініціації окислювального стресу [118].

Таким чином, необхідне відновлення балансу епілептичної і антиепілептичної систем, що можливо здійснити за рахунок введення регуляторних пептидів, що впливають на гомеостаз і гомеокінез за рахунок адекватного функціонування різних рівнів ВНС і, в першу чергу, гіпоталамусу з його широкими впливами на ЦНС, нейроендокринну та імунну системи, а також підбору адекватного протиепілептичної терапії, що сприяє модуляції іонних каналів, підвищує рівень ГАМК і можливістю стимуляції, підвищення експресії генів нейро- і ангиогенезу, їх чинників зростання, та можливим впливом на гіпоталамус як однієї з характерних мішеней лікарського впливу для ПЕП [119]. Крім цього, необхідно відновлювати енергетичний дефіцит з активною участю іонів магнію, а також ліквідувати неконтрольований окислювальний стрес, який має прямий зв'язок з нестачею енергії.

Ці обставини спонукали до проведення клініко-експериментальної розробки патогенетично обґрунтованої комплексної протисудомної та адитивною терапії спрямованої на відомі ланки епілептогенезу на різних

етапах формування патологічної системи обумовленої травматичним пошкодженням мозку.

1.7. Клініко-експериментальне обґрунтування терапії симптоматичної епілепсії

Як було сказано вище, патофізіологічні механізми ТППМ ініціюються надмірною кількістю вивільнених збуджуючих амінокислот, що викликають загибель нейронів [120-122]. «Тригерними» механізмами при цьому є гіперактивація глутаматних рецепторів, підвищення концентрації вільного кальцію, азотовмісних компонентів, а також різке посилення утворення активних альтеруючих радикалів зі зниженням основних патогенетичних ланок антиоксидантного захисту [93]. Розвивається «окислювальний стрес», який ініціює поширену загибель нейронів в низхідному напрямку [123-135].

При ТППМ спрацьовують безліч механізмів ушкодження нейронів, глії, відростків, які вносять свій внесок в епілептогенез [136-139].

При ТППМ обов'язково виявляється деформація структур ЦНС з посиленням ішемічного компоненту, посилюються енергетичний дефіцит, ацидоз і нейрозапалення, які є потужними активаторами іонних каналів. Визначається достатня кількість біомаркерів пошкодження і дегенерації [140].

У розвитку ПТЕ вказується роль ендотелію, а захисний ефект багато в чому опосередкований основним ендотеліальним фактором вазодилатації і виражається в гіперпродукції NO [141, 142], при цьому епіпароксизми призводять до тривалого вазодилатуючого стану ендотелію і патологія останнього може бути ініційована на епілепсію [143].

Гіпоксична активація ПОЛ продовжує посилювати процес епілептизації [116].

Вказується, що характерні для ПТЕ і фокальні клінічні прояви відбуваються на тлі локального накопичення продуктів ПОЛ [147, 148].

Зниження антиоксидантного захисту формує осередки епіактивності, а також призводить до фармакорезистентності [149-150].

З перерахованим вище пов'язані основні напрямки пошуку фармакологічного лікування [128-134]. Відомі експериментальні роботи з вивчення неврологічних і поведінкових розладів, а також їх терапія антиоксидантними і вегетотропними препаратами [135].

Екзогенні препарати надають антиоксидантну і антигіпоксантичну дію.

Відомі сполуки 3-оксіпіридину – як похідні ароматичних фенолів і аналоги піридоколу, піридоксалу, піридоксаміну, які відіграють найважливішу роль в роботі ЦНС в якості вітаміну В6 (узагальнююча назва цих похідних – 3-гідрокси-2-метилпіридин). Порушення обміну останнього може стати причиною судомної готовності, пароксизмальних станів, поведінкових розладів. Зниження концентрації В6 в сироватці крові багато в чому залежить від прийому ряду лікарських, в тому числі протисудомних засобів (зокрема вальпроєвої кислоти).

Значення В6 в епілептології та неврології в цілому пов'язано з впливом на засвоєння глюкози нейронами, участю в синтезі ферментів, простагландинів, обміні і синтезі основних нейротрансмітерів, перетворенні глутамату в гамма-аміномасляну кислоту, перенесення ряду амінокислот через клітинні мембрани, регуляції процесів збудження і гальмування в ЦНС [151-153].

В6-дефіцитарні стани формують основні неврологічні синдроми: судоми, поведінкові розлади, депресію, тривожність, когнітивний дефіцит, вегетативні дисфункції в тому числі у віддаленому періоді [154, 155].

Відомо, що етилметилгідроксіпіридину сукцинат є найбільш часто вживаним в неврології препарат з усіх з'єднань 3-оксіпіридину, що володіє метаболічною активністю [156-160].

Лікарські препарати на основі гідроксіпіридину надають протисудомну, мембранопротекторну, антигіпоксичну, ноотропну, анксиолітичну дію, підвищують стійкість організму до стресу. Вони

пригнічують ПОЛ, підвищують активність супероксиддисмутази, підвищують співвідношення ліпід-білок, зменшують в'язкість мембран, модулюють активність мембранозв'язаних ферментів, рецепторних комплексів ЦНС, що сприяє збереженню морфо-функціональної організації структур ЦНС [161, 162]. Крім цього, використовуються для усунення абстинентного синдрому при алкоголізмі та наркоманії, які часто супроводжуються судомами. Препарати є ефективними при широкому спектрі гострих і хронічних неврологічних розладів в клініці і експерименті [163, 164].

Нейропротективна дія 2-етил-6-метил-3-оксипіридина сукцинату також продемонстрована в експерименті при екстрапірамідних розладах, що дозволило знизити дозу L-ДОФА [165-169].

Етилметилгідроксипіридину сукцинат за спектром фармакологічної дії багато в чому відповідає вимогам корекції основних патологічних механізмів наслідків ураження ЦНС [170-172]. Ці обставини потребують подальшого клініко-експериментального дослідження його дії в формуванні та лікуванні ПТЕ.

Застосування етилметилгідроксипіридину сукцината щодо терапії ЧМТ

Проведено дослідження ефективності мексидолу в дозуванні 1200 мг/добу у пацієнтів, що вижили після перенесеної важкої ЧМТ для збереження адекватного антиоксидантного захисту і процесів ліпопероксидації. Відзначено більш раннє формування енцефалопатії, спричиненої ЧМТ, а також достовірно сприятливий перебіг раннього посттравматичного періоду [173].

Зазначено, що препарат може бути використаний при корекції астено-невротичного синдрому при ЛЗЧМТ в добовій дозі 375 мг протягом місяця в гострому і проміжному періодах травми мозку [174].

Отримано позитивні результати використання мексидолу при інсульті та ЧМТ, при цьому купірувалися неврологічні симптоми, що розцінено як нейропротективні властивості при синдромі критичного пошкодження мозку [175].

В.Л. Радущкевіч висловлює думку щодо ранньої корекції для попередження вторинних ушкоджень мозку, в тому числі формування симптоматичної Е. Мексидол запобігає незворотних змін при важкій ЧМТ, також скорочує летальність, кількість ліжко-днів та ін. [176].

Важливим аспектом успішної терапії є використання різних дозувань та поетапність введення препарату в залежності від тяжкості ЧМТ [177]. М. Л. Чухловіна використовувала препарат у віддаленому періоді після перенесеної ЧМТ, коли на перший план виступають посттравматичні стресові розлади. Відзначено поліпшення когнітивних функцій, зниження тривожності та ін. [178].

Відповідно до описаним проявам ТППМ мексидол був ефективний в лікуванні ЛЗЧМТ на тлі наявної ішемії мозку, відзначена ефективність в/в введення препарату в дозі 200 мг [179].

Ефективність етилметилгідроксипіридину сукцинату при лікуванні ТППМ

Підтверджено ефективність і безпеку мексидолу у пацієнтів в гострому і ранньому відновному періодах ішемічного інсульту. Застосовано поетапний метод введення: в/в, після чого – пероральне застосування. Доведено ефективність застосування препарату на тлі цукрового діабету з ліквідацією депресивних переживань [180, 181].

Показані антигіпоксантий, нейропротективний і адаптогенний ефекти. Препарат корегує ліпідний спектр і стабілізує гемостаз [182-184], є ефективним в реабілітації ТППМ [185].

Комбінація з тромболітичною терапією запобігає реакції вторинного пошкодження ЦНС [186], яке характерно для епілептизації мозку.

Скорочення кількості скарг і проявів об'єктивної симптоматики вказує на сприятливу активізацію метаболічних процесів у ЦНС.

Препарат ефективний для зниження проявів астенічного синдрому і психоемоційних розладів, характерних для ЧМТ [187].

Ноотропні властивості пов'язані з мембранопротекторною дією етилметилгідроксипіридину сукцинату [188, 89].

Протисудомні ефекти етилметилгідроксипіридину сукцинату

Етилметилгідроксипіридину сукцинат в експерименті збільшує латентний час настання судом, попереджає їх тонічний компонент і загибель тварин, має подібну протисудомну активність з фенітоїном і меншу, ніж бензодіазепіни та фенобарбітал [190]. Можливість застосування мексидолу для попередження нападів епілепсії описана в клінічних дослідженнях [191, 92]; при цьому відзначено зниження в плазмі крові хворих прозапальних цитокінів ІЛ-1Р і підвищення протизапального цитокіну ІЛ-4, що свідчить про позитивний вплив препарату на імунологічну реактивність. Комбінація мексидола і ПЕП потенціює ефект антиконвульсанта [192,193].

Препарат здатний покращувати когнітивні функції, надає антиамнестичну дію, в тому числі нормалізує дезорганізацію біоелектричної активності, знижує кількість і попереджає розвиток судомних нападів та інших кризових станів. [194-198].

Препарат скорочує кількість простих парціальних і вторинно генералізованих судом як засіб додаткової ступінчастою терапії. У міру продовження терапії знижувалася частота всіх видів парціальних нападів [199].

Зареєстровано зниження частоти і тяжкості вторинно генералізованих нападів при фокальній епілепсії. При досягненні медикаментозної ремісії нападів на тлі терапії вальпроатом натрію парентеральне використання мексидола знижувало рівень реактивної тривожності [200-202].

Препарат також використовується як додатковий засіб при фармакорезистентній Е до бітерапії базовими протиепілептичними препаратами в адекватних добових дозах (карбамазепін + вальпроат; карбамазепін + ламотриджин), при додаванні до протисудомних засобів потенціює їх ефект з поліпшенням нейропсихологічних показників [199-204].

Пептиди

Відомо, що короткі ланцюги амінокислот формують так звану пептидергічну систему. За місцем синтезу, структурному, функціональному принципам виділяють 18 сімейств цієї системи [205,206].

Нейропептиди є інформаційними молекулами, що містять від 2 до 60 амінокислотних залишків з наявністю "сигнальної" послідовності для легкого проникнення всередину ендоплазматичної мережі. Можуть існувати в ЦНС досить довго (тривалої дії) на відміну від нейротрансмітерів, які повинні швидко інактивуватися у синапсі [207].

В даний час виявлено, що нейропептид може впливати на кілька мішеней, а також взаємодіяти з іншими медіаторами. Сформульовано концепцію про регуляторний континуум нейропептидів та інших міжклітинних сигналізаторів, коли одні індукують інші.

Ці положення пояснюють ряд ефектів пептидів, в тому числі з нормалізуючим впливом на енергетичний обмін, вільнорадикальне окислення, підвищення нейрональної активності, посилення клітинного і гуморального імунітету [208]. Вони здійснюють регулювання викиду про- і протизапальних цитокінів з відновленням нормального їх балансу, і впливають на генерація NO та інші оксидантні процеси, нейротрофічні ростові фактори.

Важливим моментом функціонування в ЦНС є ступінь легкості їх проникнення через гематоенцефалічний бар'єр. Мінімальні концентрації мають виражену виборчу дію, без побічних явищ, завдяки різним зв'язкам з

клітинними рецепторами, які здатні експресувати інші сигнальні молекули і пептиди.

Пептиди також можуть поєднуватися з будь-якими медикаментами. Існують рекомендації їх використання для реабілітації після ЧМТ, інсульту, при когнітивних дисфункціях, в умовах дезадаптації, стресу [208, 209].

Ольфакто-вегетативні магістралі при використанні цих невеликих молекул дозволяють швидко адресно доставляти інформацію в зацікавлені структури ЦНС, при системному введенні через гематоенцефалічний бар'єр [210]. Завдяки такому шляху введення лікарських засобів можна здійснювати патогенетично орієнтовану терапію патології ЦНС, травматичної хвороби мозку, а також вегетативних дисфункцій, які є одним з основних патогенетичних ланок розвитку ТІПМ з виникненням надалі ряду синдромів, в тому числі симптоматичної епілепсії.

Завдяки специфічним "входам" для нейропептидів можна змінювати вегетативні характеристики, які забезпечують адекватне регулювання і адаптацію організму, особливо в умовах патології. У той же час здійснюється вплив на пов'язані вегетативні структури (ретикулярна формація (РФ), ЛРК, вегетативні ядра стовбура, черепних нервів та центри, що забезпечують життєво важливі функції), а також сегментарні (вагус, синокаротидний вузол, шийні ганглії симпатичного стовбура) і периферичні вазомоторні апарати [201].

Слабке проникнення через гематоенцефалічний бар'єр синтетичних аналогів вимагає вивчення і застосування нових шляхів їх доставки через останній. Найбільш ефективною є назальна форма введення [212, 213].

Ця обставина пов'язана з відсутністю великої кількості послідовних синапсів у нюхового нерва з безпосереднім входом в ЦНС [211, 212].

Семакс – перший препарат групи нейропептидів, який надає нейропротективну, нейрометаболічну, ноотропну та антиастенічну дію, сприяє синтезу найважливіших нейротрофічних факторів мозку (фактор росту нервів (NGF), нейротрофічний фактор мозку (BDNF) і ін.), пригнічує

процеси первинної і відстроченої нейрональної загибелі [214-218]. Ефективність препарату доведена в терапії цереброваскулярній хворобі, її профілактики, а також когнітивних порушень [214].

Отримано позитивні результати поліпшення когнітивних порушень при ЧМТ у літніх людей та при інших коморбідних судинних і нейродегенеративних захворювань [216]. Доведено ефективність у осіб молодого віку при повторній ЧМТ та соматичної патології. Отримано статистично значущі показники в плані підвищення точності і швидкості виконання психометричних тестів [217-219].

При мозкових катастрофах застосовані переривчасті курси з інтервалом 20 днів. Препарат сприяв відновленню рухових розладів, при цьому зареєстровано збільшення рівня нейротрофічних фактора ЦНС, що сприяє розвитку і підтримці життєдіяльності постраждалих нейронів [220-222].

Ряд досліджень доводить антигіпоксантий ефект, в тому числі в умовах глутаматної нейротоксичності. Нейропептид має нейропротективні властивості і сприяє стійкості мітохондрій в умовах стресу, викликаного дизрегуляцією потоку іонів кальцію [223], має ноотропну активність [224], впливає на експресію генів нейротрофічних факторів та їх рецепторів в умовах експериментальної ішемії мозку у щурів. Виконано дослідження вмісту основних тригерів запальної відповіді (інтерлейкіну 1- β , фактора некрозу пухлин α , С-реактивного білка), а також протизапальних цитокінів (ІЛ-10 і трансформує ростового фактора β) в лікворі хворих, які перенесли інсульт і вживали семакс, що вказує наявність імуномодуляторної активності [225], а також збільшення протизапальних захисних факторів [226].

Ряд авторів вказують на необхідність включення до терапії пептидергічних препаратів і антиоксидантів при ураженні ЦНС, що покращує результат захворювання і вираженість неврологічного дефіциту. Особливо ефективно в умовах "терапевтичного вікна» [227].

В сучасних умовах розглядається використання нейропептидів для стимуляції нейропластичності. При цьому, комбінація нейропротективної і фізичної терапії за участю всіх рівнів ВНС має адаптогенну, стресопротективну дію [228, 229]. Клініко-експериментально доведено доцільність і ефективність ендоназального введення пептидергічних препаратів при ТПМ. У цих випадках формується замкнуте патологічне коло з певним каскадом взаємопов'язаних біохімічних реакцій.

Ефективність ендоназального введення фармакологічних препаратів при ТПМ описана в клініко-експериментальних дослідженнях. протестовані різні шляхи введення і дозування [211, 212, 230-232].

Клінічне використання пептидів при епілепсії

Описана позитивна клінічна динаміка використання нейропептидів в комплексній терапії хворих на епілепсію, при розвитку ПТЕ після повторних ЧМТ. Кортексин застосовувався протягом 10-20 днів [233-235].

При симптоматичної фокальної на епілепсію з прогресуванням когнітивних, інтелектуально-мнестичних порушень. Відповідно до такого стану будується певна тактика терапевтичних підходів, де необхідно враховувати основне захворювання, що призвело до розвитку Е та має на меті корекцію ішемічних, регуляторних, сенсорних, рухових розладів; лікування власне симптоматичної Е; а також супутньої соматичної патології.

Тривалий прийом ПЕП нерідко гальмує розумову активність, особливо з урахуванням вже наявних когнітивних та інтелектуально-мнестичних порушень, як результат енцефалопатії в рамках ЧМТ, судинної патології ЦНС.

Доцільним підходом до зниження таких побічних явищ ПЕП є їх комбінація з ноотропними, антиоксидантними препаратами, що може знизити дозування ПЕП, посилити ефективність і збільшити спектр дії препарату, уникнути токсичних їх ефектів. Відзначено позитивні впливи на когнітивні і психічні функції хворих [206].

До сих пір немає однозначних рекомендацій щодо застосування ноотропної терапії у пацієнтів з симптоматичною епілепсією [237]. Існують побоювання згідно застосування ноотропної терапії до якої відносять семакс при ПТЕ, ПЕ через можливість провокації пароксизму.

Таким чином, лікування основного захворювання – причини розвитку симптоматичної епілепсії – відходить на другий план, тоді як лікування власне епілепсії частіше за все полягає тільки у протиепілептичній терапії [238].

У той же час існують вказівки на можливе використання великого арсеналу препаратів: судинних, метаболічних препаратів, антигіпоксантив [239, 240].

Вищеописані обставини і факти вимагають подальшого аналізу, а також клініко-експериментального тестування різних лікарських засобів ноотропної, регуляторної, антиоксидантної дії для патогенетично обґрунтованого застосування в умовах судомного синдрому зумовленого пошкодженням ЦНС.

1.8. Основні моделі вивчення патогенезу ЧМТ

На думку В. І. Цимбалюка, О. В. Кочіна (2008), жодна з існуючих моделей ЧМТ не може відтворити весь спектр патогенетичних механізмів супроводжуючих реальну травму мозку [241]. В даний час існують три основні види моделей:

1. Ударні – з безпосереднім ударом по голові тварини вантажом, пружинним пристроєм, комбінованим маятником при фіксованій голові.

2. Інерційні – додача голові тварини значного прискорення з подальшим різким уповільненням без прямого удару.

3. З безпосередньою деформацією мозку у вигляді короткочасного здавлення внаслідок гідродинамічного удару різних механізмів через отвір трепанації [242].

Виявлення причин виникнення ЧМТ з точки зору фізики часто неможливо. У деяких дослідженнях провідним травмуючим фактором виділяють силу, в інших – енергію або кількість рухів, а також прискорення, різницю прискорень, силу удару. У практичній медицині все вищеперелічене бере участь в травмуючих впливах. Існують моделі ЧМТ, які включають в себе участь тих чи інших механізмів [241].

Навіть у випадках контакту однорідних тіл без руйнування, визначення сили удару є складним завданням теорії контактної взаємодії (зіткнення) тіл. В динаміці удару додатково необхідно враховувати роботу удару, кінетичну енергію предмета, що травмує, імпульс сили тощо[243].

Практичне значення цих досліджень, окрім уточнення питань патогенезу, розробки ефективної терапії застосовується при оцінці пристроїв профілактики ЧМТ, захисних шоломів, та повинні перешкоджати розвитку наслідків травми мозку, в першу чергу – ПТЕ [244].

1.9. Можливості вивчення ефективності терапії ЧМТ в експерименті

Удосконалення і пошук ефективних препаратів для лікування ЧМТ та її наслідків передбачає до впровадження в клінічну практику обов'язкову попередню перевірку і оцінку цих лікарських засобів в експерименті.

Цей етап експериментальної апробації лікарських засобів і методик терапії пов'язаний з рядом труднощів. В першу чергу – складності відтворення характеру і обсягу пошкоджень, контролю перебігу наслідків, які були б відповідні людським. По-друге, приділяється недостатньо уваги вивченню поведінкових реакцій, неврологічного дефіциту, віддалених наслідків ЧМТ, які мають істотне значення при визначенні ефективності терапії, особливо у віддаленому періоді ЧМТ [245].

Напади повинні бути виявлені та зареєстровані, що є необхідною вимогою до моделі, яка повинна бути практична, корисна і ефективна [246].

Об'єктивна реєстрація судом можлива при 4-5 балах за шкалою Р. Раскіна, що відповідає вторинно генералізованим нападам у людей.

Пропуск неконвульсивних судом може позначитися на переоцінці клінічної ефективності терапії. При цьому, останні можуть мати соматосенсорні, специфічні сенсорні, вегетативні або афективний компоненти. Короткі вогнищеві напади, пов'язані із помірною стереотипною іктальною поведінкою (моторні, посмикування м'язів), при розташуванні осередку епіактивності поза межами моторної кори не мали видимого поведінкового виходу, особливо в потиличній корі [245].

Не існує єдиної думки щодо того, як ідентифікувати і класифікувати експериментальні напади. Вони мають широкий діапазон тривалості і клінічних проявів (від 1 сек до хвилин), при цьому характерним є прогресування з плином часу незалежно від початкової локалізації пошкодження мозку. Зазвичай для реєстрації нападів потрібно кілька годин, а якщо частота нападів рідкісна, то потрібен більш тривалий запис. Автоматичних систем, здатних виявляти неконвульсивні судоми, на даний момент не існує [247].

Багато дослідників вказують на необхідність умов – мінімальна тривалість судом або наявність специфічних поведінкових корелятивів.

Поєднання електрографії та відеомоніторингу можуть значно допомогти в реєстрації таких проявів епіактивності, а також тонких поведінкових змін. Кілька електродів означає кращу оцінку вогнищевих нападів. Якщо після травми локалізація вогнища є передбачуваною, використовують оптимальну кількість електродів [245].

У випадках виникнення ПТЕ, вивчення ефективності проведених терапевтичних заходів з використанням протисудомної терапії є ще більш складним через те, що окрім перерахованого вище необхідно враховувати наявність коморбідної патології, стану нервової системи як в іктальний, так і межіктальний період, контроль наявності та динаміки когнітивних,

поведінкових, вегетативних симптомів, а також електрофізіологічних характеристик, особливо біоелектрогенезу головного мозку [248].

1.10. ПТЕ та коморбідна патологія

Патогенез розвитку ПТЕ до сих пір залишається не до кінця вивченим. Істотними є внесок в такого роду зміна механізму і перебігу симптоматичної Е вносять супроводжуючі її коморбідні порушення когнітивної та психо-емоційної сфери [249-252].

Дослідження, присвячені вивченню емоційної сфери у пацієнтів з ПТЕ, є нечисленними та суперечливими [253-255].

Встановлено, що у формуванні депресивної симптоматики беруть участь соціальні, особистісні, біологічні фактори. Крім цього, наслідки травми можуть мати органічну природу в «зацікавлених» для патогенезу емоційних розладів структурах мозку. У зв'язку з цим необхідно враховувати локалізацію ураження. Частота і вираженість депресивних і тривожних переживань часто пов'язана з фронтальними відділами мозку [256, 257]. У той же час існують відомості, що ступінь і обсяг пошкодження не впливають на частоту і вираженість емоційних симптомів [256].

Можливе виникнення депресивних і тривожних симптомів при використанні в лікуванні травматичної хвороби мозку медикаментів, що впливають на медіаторний обмін мозку, який в тому числі індукуються протисудомними препаратами або провокуються скасуванням останніх. Описаний феномен «насильницької нормалізації», що є відомим як поява або загострення інтеріктальних психопатологічних розладів при купіруванні епілептичних випадків [255, 258].

Когнітивний дефіцит при епілепсії є коморбідним станом з основними проявами у вигляді порушення пам'яті, уваги, брадіфренії, які можуть посилюватися депресією [251, 252, 257]. Ці обставини пояснюються патогенезом розвитку ПТЕ, де фігурує органічне ушкодження структур мозку, нейротрансмітерний дисбаланс.

При епілепсії виникають атрофічні порушення ЦНС, які особливо часто розвиваються в гіпокампі (регулятор когнітивної сфери) у вигляді зниження кількості нейронів, розвитку гіпокампального склерозу. Крім цього частота нападів, прийом ПЕП також впливають на інтелектуально-мнестичні функції [253, 259, 260].

Ступінь тяжкості когнітивного дефіциту корелює з локалізацією вогнищ епілептичної активності [259, 260]. При наявності травматичної та/або епілептичної енцефалопатії когнітивний дефіцит швидко досягає максимальної виразності до стану деменції. Треба звернути увагу на те, що важливим аспектом розвитку і прогресування мнестичних розладів є дисфункція нейротрансмітерної складової ЦНС, що потребує корекції [255, 261, 262].

1.11. Моделювання ПТЕ і вивчення ефективності терапії наслідків ЧМТ

Відомі труднощі моделювання наслідків ЧМТ, зокрема ПТЕ [261, 262]. Необхідно враховувати, що судомний синдром при ПТЕ, на відміну від негайних пароксизмів після відтворення ЧМТ, виникає через значний час після травми мозку, що призводить до подовження періоду вивчення наслідків ЧМТ, отже – до збільшення матеріальних витрат і громіздкості експерименту.

Важливо визначити, які саме клінічні ознаки ПТЕ будуть враховуватися. Потребує уточнення ступінь травматичного пошкодження мозку, тому що розвиток ПТЕ безпосередньо залежить від тяжкості перенесеної ЧМТ. У випадках легкої ЧМТ посттравматична епілептизація виникає на порядок рідше, ніж при тяжкій ЧМТ, що додатково збільшує кількість тварин в експерименті для отримання достовірних результатів разом із матеріальними витратами на їх утримання. Крім цього відомо, що в міру обважнення травми пароксизми виникають раніше, а їх тип змінюється від генералізованих в бік фокальних [263,264].

Виникають труднощі реєстрації пароксизмів, їх класифікації, визначення типів, особливо при їх поодиноких випадках, що вимагає додаткового часу, особливо для вивчення ефективності протисудомних препаратів.

Необхідно знати точну локалізацію нанесення удару в експерименті, тоді як у людей пошкоджуються різні відділи мозку.

Відомо, що проникаюча ЧМТ дозволяє значно підвищити ризик розвитку ПТЕ [264-266], однак зростає можливість пошкодження судин, життєво важливих структур мозку, інфікування і смерті тварин.

Аналогічні наслідки можуть бути при використанні методу Kendirli et al. [268] з буровим проникненням в гіпокамп і встановленням мідного або сталевого дроту. Однак, ця методика подовжує період виникнення судом, що збільшує тривалість експерименту і відповідних витрат [269].

Існує ряд найбільш популярних методик вивчення стану тварин, пов'язаних з пошкодженням ЦНС, які також не позбавлені недоліків.

Порушення рухових функцій в експерименті можна оцінювати за п'ятибальною шкалою в посттравматичному періоді. Оцінюється різні рухові акти, положення кінцівок і тіла. Незважаючи на недоліки пов'язані з обладнанням та поверхнями цей метод характеризується ефективною статистичною обробкою підрахованою суми балів при реєстрації кожного показника. Провести оцінку рухових порушень можливо методом "оцінки пересування по брусках" з наявністю темної камери на одному з кінців пристрою, а рух стимулюється яскравим світлом з протилежного кінця. Реєструється здатність балансувати і утримуватися на бруску, постановки і зісковзуванням лап, піднесення тіла над бруском [270].

Неврологічні розлади можуть бути оцінені за допомогою шкали Neurological Severity Score (NSS), яка має 10 параметрів з максимальним значенням – 10 балів (при повній неможливості виконання цих 10 задач), 0 балів – при успішному виконанні всіх завдань. Оцінюються рівновага,

поведінкові реакції (настрій і активність). Дані NSS чітко корелюють з об'ємом пошкодження тканини мозку на МРТ [269].

Оцінка порушень когнітивних функцій. Пам'ять і пов'язані з нею процеси навчання можна вивчати, реєструючи різні зміни в поведінці, так як навчання – це відносно постійна зміна поведінки тварини, що відбулося в результаті отримання досвіду.

Для вивчення когнітивних функцій у тварин використовуються класичні поведінкові тести. Суть такого роду досліджень полягає в тому, що спочатку тварину навчають, а потім перевіряють її просторову пам'ять. Виявлено кореляції з тяжкістю пошкодження речовини мозку, гіпокампу, змінами в мигдалеподібних ядерних комплексах і діенцефальних структурах [271].

Водний лабіринт Моріса (Morris water maze). Методика заснована на пошуку найкоротшого шляху до захованої під непрозорою рідиною платформи. Можливі модифікації способу дозволяють оцінювати роботу різних структур мозку тварин. Просторова пам'ять може бути пов'язана з відстроченою загибеллю нейронів відділів гіпокампу СА3 і СА1 в тому числі і при ПТЕ [270,271]. Оцінюється як тяжкість ЧМТ, так і ефективність лікування.

Інший спосіб – "*8-променевої радіальний лабіринт*" (Radial maze) з вісьмома рукавами. Оцінюється довгострокова та короткочасна пам'ять. Перед тваринами, що тестують, стоїть завдання вибору оптимальної стратегії дослідження і знаходження їжі з мінімумом зусиль. Кількість напрямків лабіринту може варіюватися від 6 до 12 [271, 272].

T-лабіринт і Y-лабіринт (T-maze, Y-maze) можна розцінювати як варіанти радіального лабіринту. Установки дозволяють досліджувати робочу пам'ять, чутливу до дисфункції септо-гіпокампальної системи. Нормою вважається 80% безпомилкових заходів [272-276].

Лабіринт Барнес (Barnes Maze). Дослідження пам'яті і навчання на основі просторової навігації для швидкого знаходження реального отвору,

при патології – спонтанно і випадково досліджуються всі заходи до всіх рукавів піднятої платформи з кількома десятками хибних отворів.

Оцінка порушень емоційного стану. Рівень тривожності у гризунів заснований на природженому прагненні уникати яскраво освітлених ділянок середовища проживання.

Темно-світла камера (Light-dark exploration box) використовується для оцінки тривожності, що виражається в зменшенні числа заходів, виглядань, входжень, грумінгу, часу перебування в світлому відсіку [275].

Піднесений хрестоподібний лабіринт (Elevated Plus-Maze) – ще один із широко використовуваних тестів визначення тривожності. Тест дозволяє оцінити нейротропні ефекти факторів навколишнього середовища, і позиціонується як одна з найбільш чутливих моделей для дослідження тривожності тварини. Розраховуються індекси числа заходів у відкритті «рукава» до загальної кількості заходів, відношення часу перебування в "світлих" рукавах, оцінюється рухова активність, емоційність за кількістю сечовипускань і дефекацій [276, 277].

Відкрите поле (ВП, Open field test) використовується для вивчення поведінки тварин в нових умовах. Оцінюється вираженість і динаміка окремих поведінкових елементів, рівень емоційно-поведінкової активності, рівень дослідницького поведінки [278]. Реєструють горизонтальну рухову активність – кількість перетинів квадратів 4 лапами; вертикальну рухову активність – вертикальні стійки з опорою і без; число обстежень отворів – заглядання в отвори, обнюхування; грумінг – короткий і тривалий; реєструють вегетативну діяльність – дефекація і сечовипускання. Рівень дефекацій є індексом емоційної активності.

Закопування кульок (Marble test) оцінює obsесивно-компульсивні розлади (нав'язливі ідеї і дії з метою зниження тривоги). Поведінкова звичка може переростати в аберантне закопування, що можна трактувати як неофобну і компульсивну поведінку [279]. Підраховують число кульок (20 штук), закритих більш ніж на 2/3.

Таким чином, можливо кількісне визначення морфологічних і неврологічних характеристик наслідків ЧМТ, коморбідних станів емоційного спектра і когнітивних розладів, статистично достовірне визначення ефективності медичних засобів і способів терапії експериментальної ЧМТ та її наслідків у вигляді ПТЕ [271].

Експериментально дослідити депресивні переживання у гризунів, аналогічні "людським", складно через відсутність самосвідомості, зміни настрою, самооцінки, суїцидальності тощо. Однак ряд об'єктивних симптомів можуть вказати на наявність депресивних розладів: ангедонія у вигляді відсутності відчуття задоволення, поведінковий відчай (нижченаведені тести) з виміром часу "боротьби" з некомфортною ситуацією, зниження ваги (часто супроводжує депресію), зміна кількості нейронів, синапсів в зацікавлених структурах ЦНС; нейроендокринні розлади, порушення формули сну; наявність тривожності – як прояв депресії. Таким чином, слід ретельно виділяти клінічно значущі симптоми з кількісним їх визначенням в процесі вивчення поведінки тварин. Найбільш адекватні та ефективні тести наводяться нижче.

Тест примусового занурення (тест Порсолта): гризунів занурюють в циліндр наповнений водою, вони досить швидко припиняють спроби вибратися з нього і просто завмирають в очікуванні. Тракткування дослідження – пасивна стратегія боротьби зі стресом або "поведінковий відчай". Антидепресанти продовжують активні спроби вибратися. Метод простий у відтворенні і ефективний в оцінці антидепресантів [280].

Тест з підвішуванням гризуна за хвіст (Tail Suspension Test) Аналогічний попередньому по трактуванні результатів. При цьому гризун підвішується за хвіст за допомогою липкої стрічки і зазвичай відразу робить відчайдушні спроби вирватися. Для виключення підняття "по хвосту" на нього одягають циліндр. Дослідження зазвичай триває шість хвилин, кількісно оцінюється результируюча поведінка, орієнтована на втечу. Тест

підвішування за хвіст – цінний інструмент для тестування ліків з антидепресивної дією [281].

Тест плавання (sailing test) (Porsolt et al., 1977). Після розташування в циліндр з водою щури без депресивних розладів продовжують активно плавати і намагати вибратися з циліндра, навіть при відсутності можливості його покинути. При наявності депресивних розладів – швидше припиняють спроби вибратися з ємкості з водою і демонструють поведінку відчаю, пасивно плаваючи в циліндрах [282, 283].

1.12. Моделі вивчення епілептогенезу ПТЕ

Існує безліч моделей для вивчення різних механізмів розвитку ПТЕ. Використовуються хемоконвульсанти, електростимуляція, етіологічно реалістичні моделі після нанесення ЧМТ.

Відома і широко використовується модель з кірковим підрізом і інтрапаренхіматозними ін'єкціями розчину хлориду заліза (FeCl_3), які імітують крововилив [284].

Модель із застосуванням пілокарпіну; каїнату або електростимуляції мигдалеподібного тіла, гіпокампу мають обмеження через можливі незначності цих впливів для розвитку судом при ПТЕ у людини.

Основні моделі відтворюють осередкову ЧМТ пов'язані з комбінованою травмою через неушкоджену мозкову оболонку. У цих випадках судоми виникають в 20-50% спостережень з частотою 0,2-0,3 в день, при експозиції більше 75 днів.

Рідинні ударні моделі пошкодження при відкритій краніотомії. Для досягнення високої частоти нападів і захворюваності ПТЕ, швидкий епілептогенез відбувається при ростральному пошкодженні мозку тварини [284-286].

Найбільш популярні моделі вивчення ПТЕ. Рідинно-перкусійна травма мозку дозволяє створити як локальну, так і дифузну ЧМТ, яке виникає далеко від первинного ураження глибинних структур мозку та пов'язане з

вторинними пошкодженнями ЦНС [285]. Варіант моделі пов'язаний з локалізацією краніотомії, а також напрямком пошкодження стовпом рідини (бокове або парасагітальне). Важливий аспект – у переважній більшості тварин виникають спонтанні судоми (до 100%), однак недолік – неможливість контролювати ступінь пошкодження, виникають переважно важкі ушкодження з високою летальністю. Крім цього краніотомія не має відношення до механізму розвитку ЧМТ [286].

Модель контрольованого коркового пошкодження – краніотомія з подальшим пневматичним пошкодженням конвекситальних відділів мозку. ПТЕ виникає в залежності від тяжкості ушкодження, причому в ранньому (до 7 діб) періоді і достатньою частотою спонтанних судом [286].

У моделі падіння вантажу [287] необхідна фіксація голови і оголення скальпу, ступінь тяжкості травми мозку визначені висотою падіння вантажу і його тяжкістю.

Модель ударного прискорення вантажу на "шолом" дозволяє отримати поширене і дифузне пошкодження ЦНС, при цьому розвиток ПТЕ виникає виключно при важкій ЧМТ з високою летальністю.

Модель проникаючого балістичного подібного до ЧМТ удару – в лобову частку мозку з використанням гідравлічного генератора. В умовах цієї моделі в 70% випадків судоми виникають протягом 72 годин після пошкодження [287].

1.13. Клінічне обґрунтування підбору ПЕП і адитивної терапії коморбідних станів при ПТЕ

З огляду на положення, висловлені раніше, необхідно підвищити вимоги до вибору ПЕП з урахуванням їх впливу на когнітивну сферу [287, 288].

При виборі антиконвульсаната необхідно враховувати стан ВНС який може погіршувати когнітивний дефіцит, емоційні розлади і прогноз захворювання в цілому [289]. Крім цього, для адекватної терапії віддалених

наслідків ЧМТ необхідна корекція медіаторного обміну, посилення нейропластичності і проведення необхідної нейропротекції, вплив на центральні механізми регулювання соматичної сфери, депресивно-тривожних на шарувань, попередження вегетативних кризів та інших проявів дисфункції ВНС.

Відомо, що ЧМТ супроводжується тканинними, судинними і ліквородинамічними порушеннями. В результаті в мозку розвиваються незворотні дистрофічні процеси, які морфологічно проявляються ділянками мікронекрозу і мають важливе значення в генезі неврологічних і нейропсихологічних симптомокомплексів, що виникають в різні часові інтервали посттравматичного періоду [290, 291]. На думку авторів, саме тканинні порушення багато в чому визначають характер і вираженість наслідків травми. З огляду на ці обставини ПТЕ формується в тому числі і після легкої ЧМТ. Ініціація і подальше прогресування епілептиформної активності в мозку сприяє підвищенню з плином часу судомної готовності [292], а також формуванню фармакорезистентності, що багато в чому пов'язано з реорганізацією нейронних мереж або безпосереднім пошкодженням гіпоталамуса, стовбурових та інших структур, що здійснюють вегетативну регуляцію організму [293, 294], та розвитком внаслідок цього коморбідних станів, які ускладнюють як напади так і адекватну їх терапію [295]. Експериментальне дослідження морфології ушкоджень в результаті ЧМТ дозволили виявити структурні зміни в гіпоталамусі, гіпокампі і стовбурі мозку, а також інших «зацікавлених» структурах [290, 291, 296].

Відповідно до вищепереліченого зростають вимоги до вибору ПЕП. Необхідно уточнювати певні критерії при обиранні антиконвульсанту, здатного мінімізувати погіршення цих симптомів при ПТЕ. Ці обставини диктують необхідність ретельного підбору адитивної терапії.

Таким чином, на підставі проведеного аналізу обраної наукової літератури за темою дисертаційної роботи можливо зробити наступні висновки.

Симптоматична Е внаслідок травматичного ураження мозку – найпоширеніший синдром серед всіх придбаних форм Е у дорослих осіб молодого працездатного віку. Однак травматизація ЦНС і ПТЕ можуть виникати в будь-якому віці, супроводжуватися іншими синдромами – як наслідками ЧМТ. Клінічний перебіг ПТЕ без терапії, переважно прогредієнтний з широким спектром практично всіх відомих типів нападів, при цьому, нерідко виникає фармакорезистентність. Ці обставини ускладнюють діагностику симптоматичної Е, диференціальну діагностику різноманітних судом, інших пароксизмальних станів і безсудомних проявів, підбір адекватних ПЕП, а також медикаментозних засобів для корекції коморбідних станів та ін.

Існують труднощі термінології, а також класифікації проявів ПТЕ. Різна локалізація механічного пошкодження мозку багато в чому зумовлює різноманітність клінічної картини захворювання, крім цього слід враховувати нашарування на вже наявну посттравматичну симптоматику елементів негайної або відстроченої епілептизації мозку з вторинним пошкодженням ЦНС.

Широкий спектр чинників ризику розвитку ПТЕ також ускладнює ведення і терапію такого контингенту пацієнтів. Крім цього, рідко враховується вплив на формування або перебіг травматичного пошкодження мозку стан вегетативного відділу нервової системи, що вимагає подальшого вивчення.

Механізми епілептогенезу не до кінця розкриті та до сих пір обговорюються. Проте, окрім дисбалансу збудливих і гальмуючих нейротрансмітерів, складних взаємин епілептичної і антиепілептичної систем, одним з провідних механізмів розвитку судомного синдрому є гіпоксія з активацією процесів ПОЛ, окислювального стресу з подальшим

структурним пошкодженням нейронів, електричними пробоями мембранного потенціалу. Ці обставини спонукають зосередитися на основних напрямках пошуку фармакологічної терапії ПТЕ, що вимагає клініко-експериментального підтвердження їх ефективності, а також використання антиоксидантних коректорів, нормалізації балансу ряду активних систем, коригування енергетичного дефіциту.

Відомо, що порушення обміну в ЦНС з'єднань 3-оксіпіридину (узагальнена назва – вітамін В6) формують основні неврологічні синдроми, яки виникають при ЧМТ. Лікарські препарати на основі гідроксіпіридину сприяють нейропротекції за рахунок антиоксидантної, стабілізуючої мембрани, ноотропної, анксиолітичної дії. Тобто відповідають ряду вимог для запобігання патологічних механізмів розвитку ПТЕ. Клініко-експериментальні дослідження дозволяють вивчити вплив гідроксіпіридину на основні механізми епілептогенеза, інших наслідків ЧМТ з формуванням судомного синдрому.

Виходячи з перерахованих вище особливостей віддаленого періоду ЧМТ, слід звернути увагу на можливості впливу на основні ланки патогенезу ПТЕ нейропептидних комплексів для стимуляції нейропластичності. Однак виникають труднощі при проходженні таких речовин через гематоенцефалічний бар'єр.

До сих пір немає однозначних рекомендацій щодо застосування ноотропної терапії у пацієнтів з симптоматичною епілепсією. Існують побоювання згідно її застосування через можливість провокації пароксизму. При цьому постановка діагнозу симптоматичної епілепсії може закінчитися тільки протиепілептичною терапією.

Вищеописані обставини і факти вимагають подальшого аналізу, клініко-експериментального тестування лікарських засобів ноотропної, регуляторної, антиоксидантної дії, їх дозування, а також способів введення в організм в умовах судомного синдрому, який зумовлений пошкодженням ЦНС.

Для вирішення вищеописаних проблем існують експериментальні моделі відтворення ЧМТ: ударні, інерційні, здавлюючі мозок. Однак виникають складнощі контролю наслідків ЧМТ через велику кількість виникаючих симптомів і синдромів, в тому числі пароксизмальних станів.

Не існує єдиної думки про якісний контроль судом при ПТЕ, які можуть мати немоторні, сенсорні, поведінкові, вегетативні компоненти. Не розроблені автоматичні системи реєстрації неконвульсивних судом.

Крім пароксизмального компоненту ПТЕ, складності діагностики і терапії пов'язані з коморбідними захворюваннями. Вони нерідко пов'язані з локалізацією, тяжкістю пошкодження, дисфункцією нейротрансмітерної складової, втручаються в епілептогенез, знижують якість життя та ін.

Важливим є, з нашої точки зору, використання для кожного експериментального дослідження з моделюванням травматичної хвороби мозку та ПТЕ адекватних методик реєстрації рухової, поведінкової активності, неврологічних, коморбідних розладів психоемоційної сфери, когнітивного дефіциту, вегетативних дисфункцій. В огляді наведені відомості про найбільш популярні та широко використовувані в експерименті методики. Однак, визначити ряд компонентів такого роду станів у гризунів аналогічно людським не завжди можливо.

З огляду на викладене в огляді щодо терапії ПТЕ недостатньо висвітленими є питання підбору базисної протисудомної терапії, яка, крім контролю над нападами, повинна гальмувати або нівелювати епілептогенез, не викликати посилення симптоматики пов'язаної з тривалим прийомом ПЕП, сприятливо впливати на когнітивний дефіцит, психоемоційні розлади, вегетативні дисфункції, які значно знижують якість життя цієї категорії пацієнтів.

Таким чином, необхідним є уточнення діагностики, клініко-експериментальне вивчення особливостей віддаленого періоду ЧМТ, виділення провідних механізмів епілептогенезу після перенесеної травми, уточнення стану і ролі ВНС у формуванні та перебігу травматичною хвороби

мозку, а також обираючи ПЕП з максимальним впливом на ряд коморбідних синдромів з патогенетичним обґрунтуванням їх нівелювання разом із перериванням або гальмуванням епілептогенезу. Крім цього передбачуване тестування відібраних адитивних препаратів повинно підвищити ефективність терапевтичних заходів з поліпшенням якості життя пацієнтів.

Результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Стоянов О.М., Мащенко С.С., Антоненко С.О., Капталан А.О. Участь вегетативної системи щодо пароксизмальності та формування посттравматичної епілепсії. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6 (11): 889-904

2. Antonenko S.A., Stoyanov A.N., Gryshchenko G.V., Skorobrekha V.Z., Kaptalan A.O. Post-Traumatic Mechanisms of Epileptogenesis. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020; 5 (6): 9–16

3. Kaptalan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11 (1): 140-152

4. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії у щурів. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2021; 1 (63): 76-84

5. Kaptalan A.O., Andreeva T.O., Stoyanov O.M., Ostapenko I.O., Oliinyk S.M. Comorbid disorders in posttraumatic and post-success epilepsy. Possibilities of therapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11 (3): 113-120.

6. Антоненко С.О., Стоянов О.М., Капталан А.О., Олійник С.М. Вегетативний супровід формування посттравматичної епілепсії. Тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України, присв. 120-річчю Одеської патофізіологічної школи (13-15 травня 2020 р.). Одеса, 2020: 284-285

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика досліджуваного контингенту хворих

Обстежено 41 пацієнт з діагностованою ПТЕ. Для уточнення діагнозу ПТЕ користувалися критеріями (Гриненко О.Г та ін. [251]).

Критерії включення до дослідження: симптоматична Е (не менш двох нападів обумовлених ЧМТ за анамнезом), відсутність судомних нападів до ЧМТ, вік – до 50 років.

Критерії виключення – наявність Е в анамнезі, застосування протисудомної політерапії, груба соматична патологія, алкоголізм, наявність інфекційних, онкологічних, спадкових захворювань ЦНС та ін.

Серед обстежених пацієнтів було 31 чоловіків і 10 жінок з ПТЕ, які проходили лікування в неврологічному відділенні ООКБ з 2016 по 2020 роки. Вік пацієнтів становив від 18 до 40 років, середній вік – $30,7 \pm 2,4$ років.

2.2. Методи дослідження

Для більш детального виявлення вегетативних дисфункцій використаний анкетний метод – *опитувальник для уточнення ознак вегетативних змін* [294]: ДОДАТОК А

2.3. Дослідження вегетативного тону проводилося за допомогою таблиці «24 стигми», створеної на кафедрі неврології Одеського національного медичного університету [86, 297], ДОДАТОК Б

2.4. Нейровізуалізація

Комп'ютерна томографія головного мозку виконувалася на вітчизняному рентгенівському томографі «СРТ-1010» (Київ, 1994). Для кількісної оцінки патологічного вогнища враховувалися відносини величин оптичної щільності та площі фігур.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку – томографічне дослідження хворих проводилось на апараті МР-томографі «Hitachi AIRIS II» фірми Hitachi Medical systems America, Inc. (США) напругою 1,5 Т в режимі T1W, T2W, FFE, FLAIR. Вивчалися наступні утворення: серединні структури, шлуночки головного мозку, міжпівкульні та сильвієва щілини, субарахноїдальні і конвексیتالні просторі, цистерни, судини, черепні нерви, пазухи, м'яко-ткані компоненти. При цьому, з метою об'єктивної оцінки ступеня і характеру змін структури лікворних просторів, мозковій тканині визначалися наступні параметри: розміри конвексیتالних субарахноїдальних щілин; ширина III шлуночка, бічних шлуночків; відстань між конвексیتالними поверхнями скроневих часток.

2.5. Нейропсихологічні методи

Дослідження короткочасної і довготривалої пам'яті виконувалося за допомогою тесту Лурія А. Р. на запам'ятовування 10 слів [298, 299]. Застосовано протокол із 10 короткими односкладовими і двоскладовою словами, які не мають між собою ніякого зв'язку. Після закінчення читання слів пацієнту необхідно відразу ж повторити стільки слів, скільки запам'ятавали. Повторювати слова можна в будь-якому порядку.

Далі дослідження триває без інструкцій. Після кожного з трьох відтворень кількість слів фіксується в протоколі. Через годину випробуваний на прохання дослідника відтворює без попереднього зачитування запам'яталися слова, які фіксуються в протоколі

Для виявлення наявності та ступеня вираженості, тривожних і депресивних симптомів у пацієнтів використовувалася Госпітальна Шкала Тривоги і Депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale або HADS), розробленої Zigmond A. і Snaith R. в 1983 році [300]. Шкала призначена для скринінгового виявлення тривоги і депресії. Відрізняється простотою застосування і обробки (заповнення не вимагає значних витрат часу і не

викликає ускладнень у пацієнта), використовується в загальномедичній практиці для виявлення тривоги і депресії.

Шкала має 14 тверджень, при цьому непарні пункти (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) складають субшкали тривоги, а парні (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14) – субшкали депресії. Кожному твердженню відповідають 4 варіанти відповідей, які відображають градації вираженості ознаки і кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 балів (відсутність) до 3 (максимальна вираженість). Підсумкова сума балів підраховується окремо для субшкали тривоги і для субшкали депресії. Виділяють наступні області значень сумарного балу по кожній субшкалі: 0 – 7 балів – норма; 8 – 10 – субклінічно виражена тривога або депресія; 11 і більше балів – клінічно виражена тривога або депресія.

2.6. Ультразвукове дослідження церебральної гемодинаміки

Важливим аспектом вивчення RI (циркулярний індекс Пурцелота) є його незалежність від кута локалізації датчика, віку пацієнтів, що дозволяє об'єктивно оцінити ангіодистонічні прояви, пов'язані з дисфункцією ВНС, симпатичні впливи на судинну систему. Крім RI, досліджувався інтегративний показник стану артерій розподілу – лінійна швидкість кровотоку (ЛШК), що залежить від діаметра судин, реологічних властивостей крові, насосної функції міокарда і еластикотонічних властивостей судинної стінки. При цьому особливо важливою та автономною судинною ділянкою мозку (як залежить значною мірою від вегетативного регулювання, а не інших причин) є внутрішня сонна артерія.

Для дослідження стану мозкового кровотоку використовувалася транскраніальна ультразвукова доплерографія (ТКДГ) за допомогою приладу «SONDOS 8000» фірми «Sonotechі» (Німеччина) із застосуванням ультразвукового датчика частотою 2 МГц для транскраніального дослідження в імпульсному режимі. За допомогою ТКДГ (з функціональними пробами – каротидно-компресійний та гіпервентиляційний тести) визначали локалізацію, оцінювали гемодинамічну значимість стенозу

або патологічної звивистості судин вертебробазиллярного басейну, визначали структурні і функціональні резерви компенсації [301-307].

Оцінювали якісні показники: форму ТКДГ (нормальна, в двох напрямках, укорочені, венозного типу); стан елементів ТКДГ; розподіл частот в спектрі (заповнення спектрального вікна, перерозподіл спектральної напруги з домінуванням у високочастотній або низькочастотній областях, поява доплерографічних, ультразвукових сигналів, джет-хвиль); напрямок кровотоку (антеградний, ретроградний, двоспрямований, двофазність).

2.7 Вивчення біоелектричної активності кори мозку

ЕЕГ реєстрували за допомогою електроенцефалографу "Нейрон-спектр-4/ВМП ("Нейрософт") з фіксацією електродів відповідно до міжнародної системи відведення ЕЕГ – "10-20 монополярних з референтним електродом в смузї частот 1-35 Гц. Дослідження проводилося відповідно до методичних рекомендацій [109, 304] та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсія у дорослих» в положенні напівлежачи в зручному кріслі, м'язи розслаблені. Голова – на спеціальному підголівнику. Очі закриті. Після перевірки і оцінки можливих артефактів та інших технічних погрешностей виконують запис ЕЕГ. Використовували не менш ніж 12 каналів запису одночасно, з наявністю додаткових каналів для моніторингу ЕКГ, дихання, міограми, 20 хвилин якісного запису фонові ЕЕГ з подальшим проведенням функціональних проб: реакція активації на відкриття-закриття очей, фотостимуляції з частотою 4-24 Гц, гіпервентиляції протягом трьох хвилин із записом ЕЕГ на 2-й і 3-й хвилинах.

2.8 Методики терапії

В основній групі (29 пацієнтів) використаний «Спосіб лікування симптоматичної епілепсії обумовленої травматичним та ішемічним

ушкодженням головного мозку» – Інформаційний лист МОЗ України. – № 69 -2019. – Київ. – 3 с.) де запропоновано лікування симптоматичної Е. Всім пацієнтам в якості антиконвульсанта використовували ВПК. Додатково призначали магнерот по 1 табл 3 рази на добу протягом місяця, мексиприм внутришньовенно крапельно 300 мг 1-2 рази на добу протягом 10 днів, після чого – 200 мг внутришньом'язово одноразово, 10 днів, а потім перорально 125 мг 2-3 рази протягом 4-6 неділь; одночасно з внутришньом'язовим прийомом призначали семакс 0,1% розчин по 2-3 краплі у кожний носовий хід 2-3 рази на добу.

Контрольна підгрупа (12 пацієнтів) отримувала тільки тривалу протисудомну терапію з застосуванням ВПК.

Всіх пацієнтів обстежували при надходженні до стаціонару, через 1, 3 та через 6 місяців.

2.9. Методики експериментального дослідження

Експерименти проведені за умов гострого та хронічного досліду на щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г з дотриманням загальноприйнятих вимог щодо використання лабораторних тварин в експериментальних дослідженнях (Закон України від 21.02.2006, №3447-IV).

Критеріями відбору, крім маси тіла, стали: стан тварини без ознак хвороби, активність поведінки, відсутність патологічних явищ з боку вовни, шкіри та слизових оболонок. Крім цього, щури спочатку були протестовані відповідно до шкали неврологічних порушень (McGraw, 1977) в модифікації Ohno K. et al. (1984).

Щурам було забезпечено вільний доступ до їжі за стандартною дієтою та води, їх утримували у стандартних умовах з природною 12-годинною зміною світла і темряви, вологістю 60 % і температурою повітря $22\pm 1^{\circ}\text{C}$. Роботу з лабораторними тваринами проводили в умовах дотримання загальноприйнятих нормативних та етичних вимог щодо проведення лабораторних та інших дослідів за участі експериментальних тварин різних

видів. За 3 доби до початку дослідів щурів розміщували у пластикових експериментальних боксах з метою їхньої скорішої адаптації і починали привчати до рук дослідників.

ЧМТ щурам, які були зафіксовані у стереотаксичному приладі, наносили механічно вантажом масою 50 г. Пошкоджуючий вплив наносили на тім'яно-потиличну ділянку мозку [305]. При цьому в момент нанесення безпосереднього пошкодження голову тварини короткочасно притискали до поролонової прокладки, чим домагалися горизонтального розташування поверхні склепіння черепа до торцевої ділянки вантажу, яким був пластмасовий циліндр, заповнений дробом, і який опускали з висоти 50 см. Площа ударної частини при цьому складала приблизно 3.0-3.5 см².

Після цього під кетаміновим (2.0 мг/кг, внутрішньоочеревинно) або нембуталовим (30-35 мг/кг, внутрішньоочеревинно) наркозом щурам стереотаксично білатерально вводили аутокров (100 мкл) в тімяно-скронеvu ділянку обох півкуль за координатами стереотаксичного атласу (AP= 2,7; L= 3,5; H= 5,7) [306].

Введення мексиприму та семаксу починали з 1-ї години після відтворення ПТЕ. Експериментальне лікування тривало протягом 7 діб. мексиприм ("Stada Arzneimittel AG", Німеччина) вводили дозою 200 мг/кг (внутрішньоочеревинно), а семакс (НДІ молекулярної генетики) вводили дозою 50 мг/кг ендоназально.

У щурів досліджували моторну активність в тесті «відкрите поле». Щура плавно розміщували в центрі відкритого поля, спонтанну рухову активність тварин досліджували протягом 2 хв. Визначали кількість пересічених квадратів і вертикальних стійок, а також кількість заглядань в отвори в підлозі «відкритого поля». Також визначали наявність ротаційних рухів, оцінювали їх вираженість і підраховували їх кількість на протязі 2-х хв [307].

Больові реакції у тварин вимірювали кількісно за відомою 4-бальною шкалою в пробі стиснення кінчика хвоста корнцангом [308]. Всі

спостереження за щурами із відтвореною 3 посттравматичною епілепсією здійснювали протягом 7 діб.

Взагалі спостерігали за поведінковими корелятами симптомтичної Е щурів 5 груп. 1 групу (контрольну, n=10) становили інтактні щури. 2 групу – щури із симптомтичною Е, яким не надавали фармакологічної корекції, тільки в/очер застосовували 0,9% фізіологічний розчин NaCl. 3 групу склали щури із ПТЕ, яким для фармакологічної корекції вводили мексиприм (200 мг/кг, в/очер). 4 групу склали щури із ПТЕ, яким для фармакологічної корекції вводили семакс (50 мг/кг, в/очер), 5 група отримувала сумісне введення мескиприма та семакса у вищезгаданих дозах.

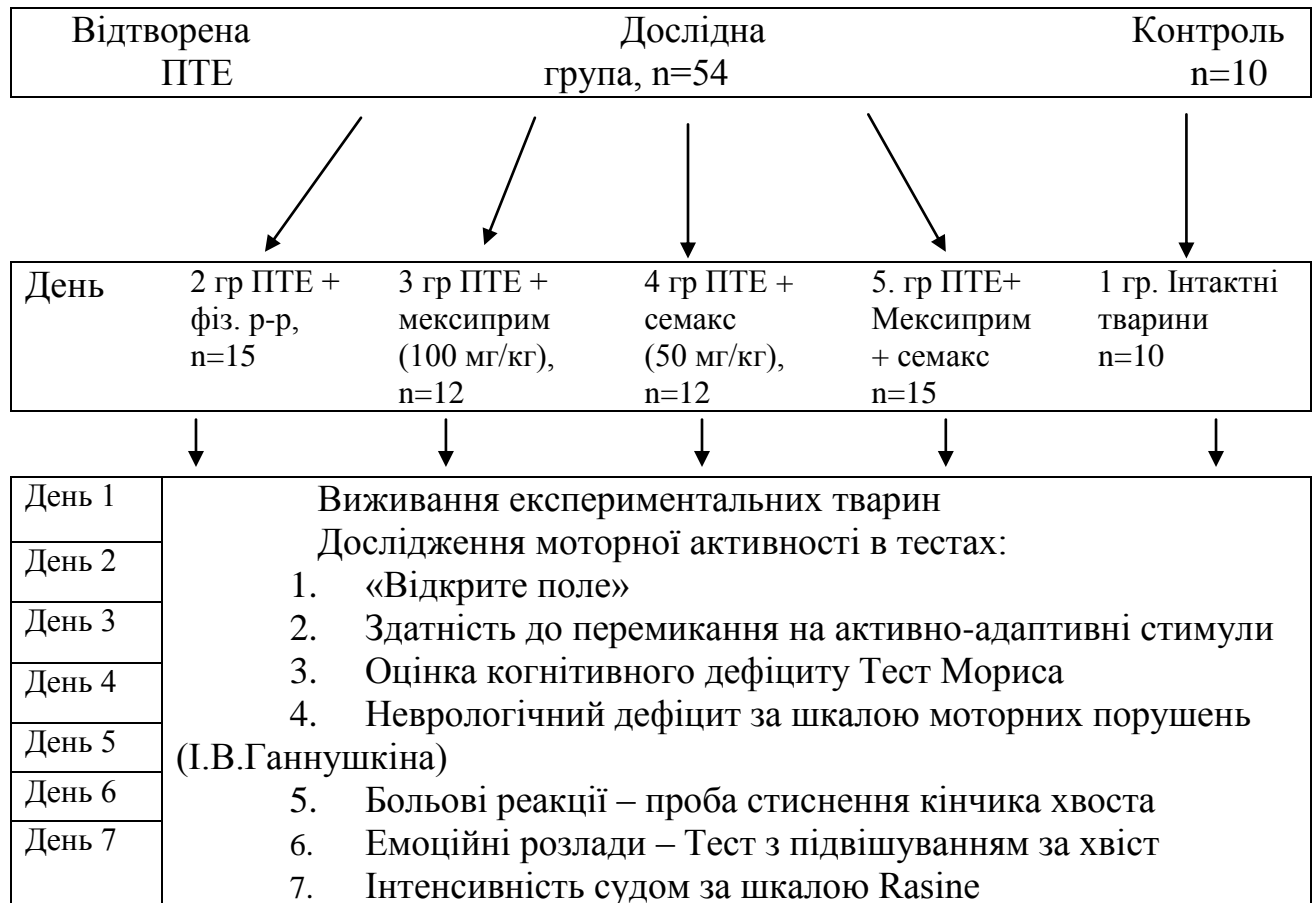


Рис. 2.1. Схема проведення експериментальних досліджень з вивчення ефективності терапії ПТЕ у щурів.

З метою вивчення оперативної довготривалої пам'яті у тварин з 4 по 7 день експерименту, щодня, 3 рази в день реєструвався латентний період

виявлення щуром прихованої платформи під непрозорою рідиною в тесті водного лабіринту Моріса (Morris water maze) [309, 310].

Через 24 години після початку формування симптоматичної Е всі тварини, що вижили щодня досліджувалися в тесті підвішування за хвіст за допомогою липкої стрічки (Tail Suspension Test) [281].

Інтенсивність судом оцінювалася за 5-бальною шкалою Rasine (1972) [285, 311].

Для подальшого вивчення формування ПТЕ через 1 місяць від відтворення ПТЕ сформовані 3 групи з 39 експериментальних тварин: 1 група без медикаментозної терапії, 2 група – тварини отримували ВПК; 3 група – тварини отримували ВПК і найбільш ефективну комбіновану терапію коморбідних ПТЕ розладів. Оцінювали частоту, тривалість та інші характеристики пароксизмів; інтенсивність судом оцінювалася за 5-бальною шкалою Rasine (1972).

У процесі проведеної роботи клінічні дані були оброблені статистично. Одержані показники обчислювалися згідно програми статистичного аналізу Statgraph, одноваріантного критерію ANOVA, який у разі відповідності критерію достовірності супроводжувався тестом Neuman-Keuls. В разі нерівномірного розподілу ознак вірогідність визначали з застосуванням непараметричного тесту тесту Kruscall-Wallis. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0.05$.

Висновок до розділу 2

Обстежено 41 пацієнт з діагностованою ПТЕ. Для уточнення діагнозу ПТЕ користувалися певними критеріями (Гриненко О.Г та ін. 2011).

Разом із клініко-неврологічним обстеженням проводилося вивчення стану ВНС за показниками: наявності ознак вегетативної дисфункції (О.М.Вейн, 2003) ВТ за показниками розробленої «анкети 24 стигм для експрес-діагностики ВТ»; нейровізуалізація за допомогою МРТ на апараті МР-томографі «Hitachi AIRIS II» фірми Hitachi Medical systems America, Inc.

(США) напругою 1,5 Т в режимі T1W, T2W, FFE, FLAIR; дослідження короткочасної та довготривалої пам'яті – тест Лурія А.Р. на запам'ятовування 10 слів; для виявлення психоемоційних порушень – Госпітальна Шкала Тривоги і Депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale або HADS); для дослідження церебральну гемодинаміку досліджували застосовували УЗДГ – «SONDOS 8000» фірми «Sonotechі» (Німеччина); для реєстрації біоелектричної активності кори мозку застосовували ЕЕГ за допомогою апарату "Нейрон-спектр-4/ВМП ("Нейрософт").

В якості методики лікування всі пацієнти отримували тривалу протисудомну терапію на основі вальпроєвої кислоти. Пацієнти були розподілені на дві групи в залежності від додаткової адитивної терапії – магнерот, послідовно: в/в, в/м, перорально – мескиприм, ендоназально 0,1% семакс. В основної групі (29 пацієнтів) вона призначалася згідно розробленого способу лікування ПТЕ, контрольна (12 пацієнтів) – тільки ВПК. Всіх пацієнтів обстежували через 1,3 та через 6 місяців.

Експерименти проведені за умов гострого та хронічного досліду на щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г з дотриманням загальноприйнятих вимог щодо використання лабораторних тварин в експериментальних дослідженнях (Закон України від 21.02.2006, №3447-IV).

Відповідно до критеріїв відбиралися здорові тварини, тестувалися за шкалою неврологічних порушень модифікованої Ohno K. et al. (1984).

Для відтворення ЧМТ – 54 дослідним щурам, які були зафіксовані у стереотаксичному приладі, травму наносили вантажом масою 50 г на тім'яно-потиличну ділянку мозку. Після цього для відтворення судомного синдрому під кетаміновим (2.0 мг/кг, внутрішньоочеревинно) або нембуталовим (30-35 мг/кг, внутрішньоочеревинно) наркозом щурам стереотаксично білатерально вводили аутокров (100 мкл) в тімяно-скроневу ділянку обох півкуль за координатами стереотаксичного атласу (AP= 2,7; L= 3,5; H= 5,7) (Paxinos G., Watson, 2013). Щури були розподілені на групи в

залежності від лікування мексипримом, семаксом, їх комбінацією, без лікування та контрольна група інтактних тварин.

Дослідження локомоторики відтворювали за тестом «Відкрите поле», больові реакції за допомогою проби стиснення кінчика хвоста. Для вивчення оперативної і довготривалої пам'яті у тварин з 4 по 7 день експерименту використовувався тест водного лабіринту Моріса; для реєстрації емоційних розладів тварини досліджувалися в тесті підвішування за хвіст.

У другому блоці експерименту для подальшого вивчення формування ПТЕ через 1 місяць від відтворення ПТЕ сформовані 3 групи з 39 експериментальних тварин: 1 група без медикаментозної терапії, 2 група – тварини отримували ВПК; 3 група – тварини отримували ВПК і комбіновану терапію коморбідних ПТЕ розладів (мексиприм і семакс в аналогічних першому блоку експерименту дозуваннях), таку адитивну терапію призначали на першому тижні і через 14 днів – в останній тиждень експерименту. Оцінювали частоту, тривалість та інші характеристики пароксизмів; інтенсивність судом оцінювалася за 5-бальною шкалою Rasine (1972), а також коморбідних станів за допомогою тесту Моріса та підвішування за хвіст.

Одержані показники обчислювалися згідно програми статистичного аналізу Statgraph, одноваріантного критерію ANOVA, який у разі відповідності критерію достовірності супроводжувався тестом Neuman-Keuls. В разі нерівномірного розподілу ознак вірогідність визначали з застосуванням непараметричного тесту тесту Kruscall-Wallis. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

Таким чином, у процесі проведеного клініко-експериментального дослідження було використано комплекс сучасних клініко-інструментальних та адекватних експериментальних методів діагностики та лікування. Їх використання дозволило досягти мети та вирішити поставлені в роботі завдання в повному обсязі.

Результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Стоянов О.М., Капталан А.О. Судомні прояви після ішемії мозку: збірник тез доп. Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю медичного інституту СДУ (15 листопада 2017 р.). Суми, 2017: 82-83.

2. Стоянов О.М., Мащенко С.С., Бакуменко І.К., Капталан А.О., Колесник О.О. Спосіб лікування церебральних ангіодистоній з вестибулярними дисфункціями та когнитивними порушеннями в хворих шийним остеохондрозом : патент України №131228. Бюл. №1, від. 10.01.2019.

3. Стоянов О.М., Мащенко С.С., Бакуменко І.К., Капталан А.О., Колесник О.О. Спосіб лікування церебральних ангіодистоній з вестибулярними дисфункціями та когнитивними порушеннями в хворих шийним остеохондрозом : патент України №119831. Бюл. №15 від. 12.08.2019.

4. Капталан А.О. Спосіб лікування дисфункцій вегетативної системи і цереброваскулярної патології в учасників бойових дій" Посвідч. Рацпророзиція № 142, від 21.02.2020. БРТВ ВМКЦ ПР

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ, ПЕРЕБІГУ ПТЕ ТА ЛІКУВАННЯ З ТЕСТУВАННЯМ ПРОТИЕПЛЕПТИЧНИХ ТА АДИТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ

3.1. Особливості перебігу ПТЕ в умовах експериментальної моделі та вивчення впливу на ЦНС антиоксидантів та пептидних засобів

З урахуванням патогенезу ПТЕ, який є складним і торкається практично всіх основних функцій головного мозку, нами було запроваджено оригінальну модель ПТЕ, при відтворенні якої, додатково до звичайного механічного ушкоджуючого впливу на головний мозок тварини, застосували введення аутокрові.

У розділі вивчено особливості перебігу оригінальної моделі ПТЕ у щурів за умов застосування *етилметилгідроксипіридину суццинату*, якому притаманні антиоксидантні та мембранопротекторні властивості, та семаксу – представнику групи регуляторних пептидів [312, 313].

Експерименти проведені за умов гострого дослідження на щурах-самцях лінії Вістар.

Роботу з тваринами проводили в умовах дотримання загальноприйнятих нормативних та етичних вимог щодо проведення лабораторних та інших дослідів за участі експериментальних тварин різних видів. Після механічного пошкодження мозку (див. розділ 2) та введення аутокрові згідно стереотаксичного атласу [285] з першої години починали застосовувати медикаментозні втручання за допомогою мексиприму (200 мг/кг) та семаксу (50 мг/кг) на протязі 7 діб.

Починаючи з 6-ї години дослідження експериментальних щурів спостерігали на відкритій площадці і визначали число щурів, які зберігали вертикальну позу, визначали їх больову чутливість, тривалість утримування незручного положення на спині чи боці, а також летальність. Больові реакції

у тварин вимірювали кількісно за відомою 4-бальною шкалою в пробі стиснення кінчика хвоста корнцангом. Всі спостереження за щурами із відтвореною ПТЕ здійснювали протягом 7 діб.

Щурам контрольної групи в/очер застосовували 0,9% фізіологічний розчин NaCl. Загалом спостерігали за поведінковими корелятами симптоматичної епілепсії у щурів 5-ти груп. 1 групу (контрольну, n=10) становили інтактні щури. 2 групу – становили щури із післятравматичними судомами, яким не надавали фармакологічної корекції. 3 групу склали щури із післятравматичними судомами, яким для фармакологічної корекції вводили мексиприм (200 мг/кг, в/очер). 4 групу склали щури із післятравматичними судомами, яким для фармакологічної корекції вводили семакс (50 мг/кг, в/наз).

У процесі виконання експерименту, через 6 годин з моменту відтворення проявів симптоматичної епілепсії внаслідок ЧМТ виникали порушення пози у 73,3% щурів (таблиця 3.1). Через 12 годин втрата вертикального положення також мала місце у 11 щурів (73,3%), а летальний вихід спостерігався у 1 щура (6,7%). Через одну добу вертикальне положення зберігалось у 26,7% щурів, в той час як летальність складала 20,0% (таблиця 3.1). Подальша динаміка була пов'язана зі зменшенням числа тварин, які утримували вертикальне положення та зростанням показника летальності: наприкінці спостереження (7 діб з моменту відтворення симптоматичної Е) у вертикальному положенні знаходилось 20,0% щурів а летальність складала 26,7% (таблиця 3.1).

Перебіг симптоматичної Е за умов застосування мексиприму (100 мг/кг, в/очер) виявилось в тому, що через 6 годин вертикальне положення утримували 11 (91,7%) експериментальних тварин без випадків летальності, що суттєво відрізнялось від показників в групі з ПТЕ без фармакологічної корекції ($p < 0.05$, таблиця 3.1). Через 12 годин в групі із застосуванням мексиприму вертикальне положення зберігалось у суттєво більшій кількості експериментальних тварин (83,3%, $p < 0.05$).

Таблиця 3.1

Динаміка порушень пози та летальності щурів за різних умов фармакологічної корекції поведінкових корелятив посттравматичного судомного синдрому

Групи тварин	Число щурів	Час з моменту відтворення симптоматичної епілепсії						
		6 год	12 год	1 доба	2 доби	3 доби	5 діб	7 діб
1. Контроль	10	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0
2. Симптоматична епілепсія	15	4/0	4/1	4/3	4/3	3/3	3/3	3/4
3. Симптоматична епілепсія + Мексиприм (100 мг/кг)	12	11*/0*	10*/1*	7*/1*	6*/1*	6*/1*	6*/1*	6*/1*
4. Симптоматична епілепсія + Семакс (50 мг/кг)	12	6*/0*	5*/1*	5*/1*	5*/1*	3/1*	3/1*	3/1*
5. Симптоматична епілепсія + Мексиприм (100 мг/кг) + Семакс (50 мг/кг)	15	14*#/0*	14*#/0*	14* @ #/0*	14* @ #/0*	12* @ #/1*	12* @ #/1*	11* @ #/2*

Примітки: у чисельнику позначено число тварин які зберігають вертикальне положення тіла; у знаменнику – число тварин, які загинули.

* – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з посттравматичним судомним синдромом без фармакологічної корекції (група 2; ANOVA + Newmann-Keuls критерій);

– $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з посттравматичним судомним синдромом та введенням мексиприму (група 3; ANOVA + Newmann-Keuls критерій);

@ – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з посттравматичним судомним синдромом та введенням семаксу (група 4; ANOVA + Newmann-Keuls критерій).

Через добу з моменту відтворення симптомтичної Е вертикальне положення зберігалось в 7 щурів (58.3%, $p < 0.05$), 1 щур загинув ($p < 0.05$, таблиця 3.1).

Через три доби з початку досліду вертикальна поза зберігалась у 50% щурів із застосуванням мексиприму, що також було суттєво більше, ніж у групі 2 ($p < 0.05$, таблиця 3.1). Аналогічна ситуація, яка виразилася у більшій кількості тварин, які здатні були утримувати вертикальну позу на горизонтальній площадці та з урахуванням меншої летальності, зберігалася до 7-ї доби досліду ($p < 0.05$, таблиця 3.1).

На тлі застосування семаксу дозою 50 мг/кг (в/очер) через 6 годин з початку досліду вертикальне положення зберігало 6 (50%) експериментальних тварин ($p < 0,05$, таблиця 3.1). Через 12 годин в цій групі кількість щурів, які здатні були утримувати положення на відкритій площадці (41.7%), а також показник летальності (8,3%) суттєво відрізнялися від аналогічних показників в групі щурів з травматичними судомами без лікування ($p < 0.05$). Через 1 добу реєструвалися подібні показники ($p < 0.05$). Наприкінці спостереження (7 доба досліду) 3 щура утримували позу на відкритій площадці (20%), а летальність склала 8,3%, що також відрізнялося від таких показників в групі 2 ($p < 0.05$, таблиця 3.1).

Протягом 2 діб досліду за умов комбінованого застосування мексиприму та семаксу в щурів за умов відтворення оригінальної моделі ПТЕ позу на відкритій площадці утримували 14 з 15 щурів (93.3%), що суттєво було більше, ніж відповідні показники в щурів з судомами без фармакологічної корекції і щурів з симптоматичними судомами, яким вводили семакс (в обох випадках $p < 0.05$, таблиця 3.1). Всі щури були живі за таких умов досліду. На 7-й добі досліду 11 з 15 щурів (73.3%) були здатні утримувати позу на вертикальній площадці. При цьому летальність дорівнювала 13.3%. За цими двома показниками відзначалися суттєві розбіжності з групами номер 2, 3 та 4 (у всіх випадках $p < 0.05$, таблиця 3.1).

У щурів з відтвореною ПТЕ через 6 годин виразність больових реакцій була значно зниженою. Так, в цей термін щури не могли локалізувати джерело больових відчуттів і реагували вокалізацією та незначними локомоторними актами у відповідь на защемлення кінчика хвоста корнцангом (0-1 бал). В групі щурів, яким застосовували мексиприм, середня виразність больових реакцій була вищою від такої в групі щурів з посттравматичним судомним синдромом без корекції в 3 рази ($p < 0,001$, Рис. 3.1). За таких умов у відповідь на защемлення корнцангом кінчика хвоста щури демонстрували здатність повертання в бік защемлення, але не могли локалізувати джерело болю. На тлі введення семаксу середня вираженість больових реакцій у щурів також перевищувала таку в групі контролю і була східною з таким показником в групі щурів, яким вводили мексиприм ($p < 0,001$). В разі сумісного введення цих двох препаратів 12 з 15 щурів були здатні лише чітко локалізувати джерело болю. При цьому вираженість больової реакції була вище, ніж в групі 2 ($p < 0,05$), але досліджуваний показник був суттєво меншим при порівнянні з таким в групах з окремим введенням мексиприму та семаксу ($p < 0,05$, Рис 3.1).

Через 24 годин з моменту відтворення ПТЕ у 6 з 15 щурів больові реакції були відсутні, у решти щурів у відповідь на защемнення хвоста спостерігалася вокалізація та незначні локомоції. Середня тяжкість больових реакцій склала $0,75 \pm 0,42$ бали, що було на 26% менше, ніж у щурів через 6 годину з початку досліду ($p < 0,05$). Окреме застосування мексиприму та семаксу не змінювало вираженість больових реакцій – вони залишалися на більш інтенсивному рівні порівняно з таким в групі 2, в той час як при комбінованому застосуванні препаратів 7 із 12 щурів демонстрували лише голосову реакцію на дії больового подразника – середня вираженість больових реакцій була вдвічі менше при порівнянні з таким показником з групами щурів, яким окремо вводили мексиприм та семакс ($p < 0,05$, Рис. 3.1).

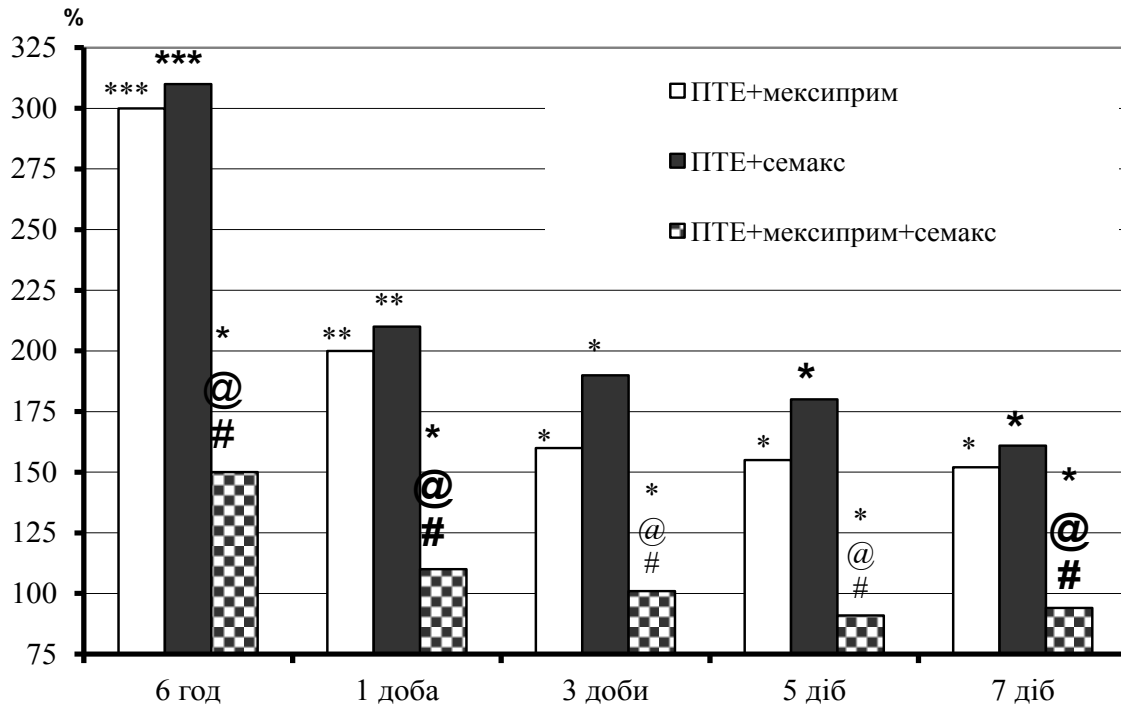


Рис. 3.1 – Динаміка больової чутливості щурів з посттравматичним судомним синдромом за різних умов фармакологічної корекції

Позначення: за віссю абсцис – час з моменту відтворення моделі посттравматичної епілепсії.

За віссю ординат – досліджуваний показник у % по відношенню до такого в групі контролю (щури з посттравматичною епілепсією без фармакологічної корекції), прийнятого за 100 %.

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з посттравматичним судомним синдромом без фармакологічної корекції;

– $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з посттравматичним судомним синдромом та введенням мексиприму;

@ – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з посттравматичним судомним синдромом та введенням семаксу (група 4; у всіх обрахуваннях застосовано ANOVA + Newman-Keuls критерій).

Наші подальші спостереження вираженості больових реакцій та вплив на цей показник у щурів з посттравматичним судомним синдромом мексиприму та семаксу виявили таку ж саму тенденцію, при якій максимальне зменшення больової реакції до 7-ї доби досліду реєструвалося в групі з комбінованим введенням вказаних двох препаратів (Рис. 3.1).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що за умови сумісного застосування мексиприму та семаксу спостерігається потенційований коригуючий ефект у відношенні до порушень поведінки, спровокованих відтворенням посттравматичного судомного синдрому. Причому, зважаючи на роль гуморальних факторів – похідних компонентів крові, комбіноване застосування препаратів зменшувало як поведінкові порушення, летальність тварин, відновлювало больову чутливість, так і попереджало прояви вазоспазму, як складової частини пошкодження мозку, при наявності вільної крові у порожнині черепа та є неодмінним патогенетичним елементом формування симптоматичної Е [314].

Заслуговує на увагу факт потенціювання ефекту семаксу за рахунок застосування мексиприму – препарату, який має здатність спричиняти антиоксидантні ефекти, покращувати реологічні властивості крові, а також знижує рівень прозапальних цитокінів в тканинах. Останнє, на наш погляд, може мати вирішальне значення у формуванні потенційованого позитивного терапевтичного впливу у відношенні ефектів мексиприму, оскільки прозапальні цитокіни відіграють важливу патогенетичну роль на протязі формуванні ПТЕ. Можлива також роль антиоксидантних впливів мексиприму, так як такі подібні механізми розглядаються в якості важливих при здійсненні терапевтичного впливу мелатоніну при експериментальному відтворенні ПТЕ.

Важливо те, що за умов сумісного застосування мексиприму та семаксу реалізуються та є ефективними антиоксидантні – прямі та опосередковані за рахунок зниження вивільнення прозапальних цитокінів – ефекти, які здатні знижувати ризик впливу вільних радикалів, що утворюються за рахунок надмірної гіперпродукції біологічно активних сполук при відтворенні ПТЕ.

Таким чином, застосування мексиприму та семаксу попереджають порушення поведінки та виникнення летального виходу у щурів із модельованої ПТЕ. Сумісне застосування мексиприму та семаксу викликає

потенційований протективний ефект у відношенні до спричинених ПТЕ порушень поведінки, больової чутливості та летальності тварин, попереджає формування вазоспазму. Позитивний вплив сумісного використання препаратів спостерігається протягом 7 діб з моменту їх застосування.

3.2. Вивчення оперативної та довготривалої пам'яті та ефективність лікування ПТЕ в експерименті

З метою вивчення оперативної довготривалої пам'яті у тварин з 4 по 7 день експерименту, щодня, 3 рази в день реєструвався латентний період виявлення гризуном прихованої платформи в тесті водного лабіринту Морріса. У перший (4-й від нанесення ЧМТ та створення симптоматичної Е) день все щури знаходили приховану платформу в басейні за 50-60 сек, при цьому у інтактних щурів середні значення часу перебування платформи були дещо коротший, ніж в інших експериментальних групах (Рис. 3.2).

У групі 2 (без фармакологічної корекції) латентний період виявлення платформи практично не змінювався протягом усього експерименту. Ці показники були вірогідно відмінними від всіх інших груп з другого дня експерименту, в яких спостерігалось скорочення латентного періоду з максимумом розбіжностей по відношенню до 2 групи на 4-й день ($p < 0,05$), в тому числі в 2 рази ($p < 0,05$) в порівнянні з 5 групою, де спільно застосовувалися два препарати і в 3 рази – по відношенню до інтактних тварин ($p < 0,01$).

Протягом експерименту швидкість знаходження платформи була вище в групі 5 по відношенню до всіх груп з наявністю ПТЕ ($p < 0,05$), і тренд практично збігався з поліпшенням цих показників з групою інтактних тварин, проте не досягав еталонних значень ($p < 0,05$).

У той же час групи 3 і 4 мали подібні латентні періоди з достовірною розбіжністю з групою 2 без терапії (Рис. 3.2).

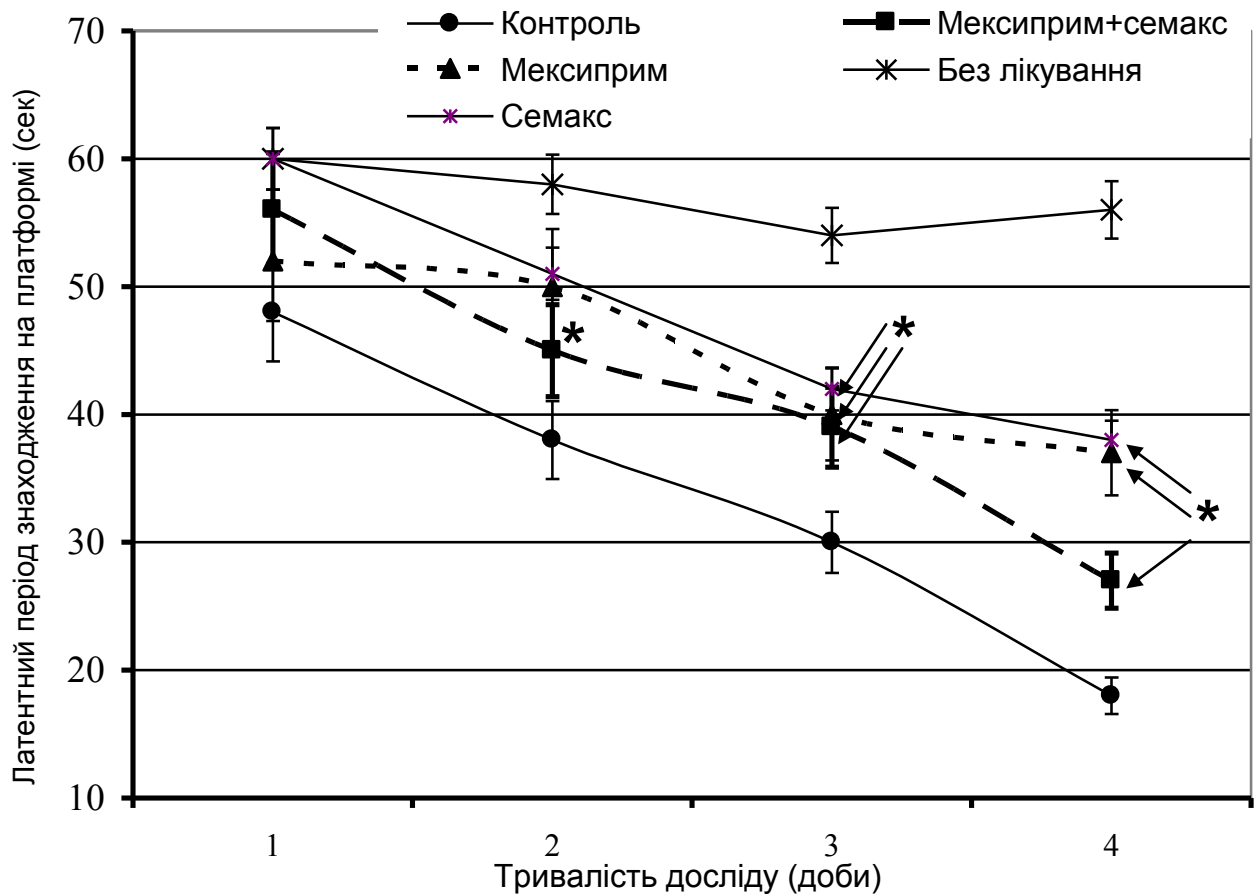


Рис. 3.2. Середній латентний період знаходження платформи в групах тварин

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно порівняно з таким в контрольній групі (статистичні критерії ANOVA + Newmann-Keuls).

Таким чином, використання антиоксиданту і пептидергичного препарату було ефективно щодо відновлення когнітивного дефіциту викликаного ПТЕ з максимумом при їх спільному застосуванні ($p < 0,05$) у вигляді укорочення часу просторового навчання і пам'яті в 2 рази. Це положення пояснюється тим, що дисфункція гіпокампу, яка виникає та характерна для наслідків ЧМТ, формування ПТЕ, може нормалізуватися при використанні перерахованих вище засобів з передбачуваним гальмуванням механізмів епілептогенезу.

3.3. Вивчення депресивних на шарувань та ефективність лікування в експерименті

Через 24 години після початку формування симптоматичної Е всі тварини, що вижили після ЧМТ, демонстрували в тесті підвішування за хвіст короткий латентний період першого епізоду іммобілізації в діапазоні значень до 30 с, а також повну відсутність будь-яких рухів голови і тіла – до 1 хв. Ці показники були вірогідно нижче по відношенню до інтактних тварин ($p < 0,01$; Рис. 3.3).

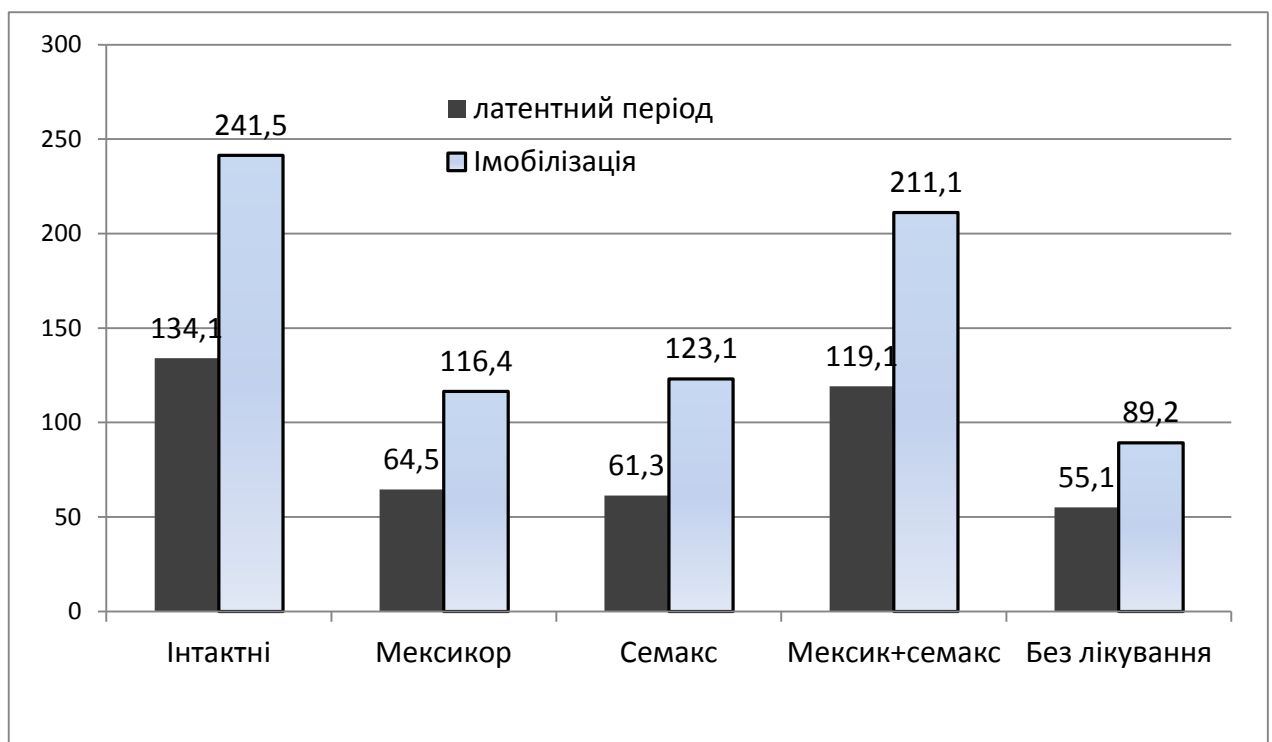


Рис. 3.3 Середні значення латентного періоду та іммобілізації тварин в тесті підвішування за хвіст

По закінченню експерименту на 7 добу у щурів, що вижили, кількісна оцінка результуючої поведінки тварин, яка орієнтована на втечу (по відношенню до першого епізоду відмови від дотягування до підлоги та інших дій зі звільненням хвоста) були схожі за часом в групі 2 (без терапії) ($55,1 \pm 11,6$ с), а також в групах 3 і 4 ($64,5 \pm 12,5$ і $61,3 \pm 8,5$ с, відповідно), проте збільшилася в 2 рази по відношенню до початку експерименту ($p < 0,05$).

Максимальною по тривалості збереження активної реакції була група 5 (спільного застосування антиоксидантної та пептидного препаратів: в 2, 2 рази – по відношенню до групи 2 ($p<0,01$); в 1,8 і 1,9 рази в групах 3 і 4 ($p<0,05$), однак показники латентності первинного епізоду на 11% не досягали нормативних показників у інтактних тварин групи 1 (рис. 3.3).

Другою кінцевою точкою дослідження був час до повної відсутності орієнтації на втечу з повною нерухомістю тварини. Латентний період реакції наступав значно пізніше першого епізоду і в середньому подовжувався в експериментальних групах в 1,7-1,9 рази.

Тривалість повної відсутності рухів голови і шиї була в групі 2 і склала $89,2\pm 17,6$ с, що в 2,7 рази ($p<0,01$) поступалося нормативним значенням у щурів 1 групи.

У групах 3 і 4 вони були приблизно подібними і дорівнювали – $116,4\pm 13,6$ с і $123,1\pm 15,2$ с, що також не досягало значень 1 групи (в 2,1 і 1,9 рази).

У групі 5 латентний період був максимально тривалим серед усіх інших груп травмованих тварин і склав $211,1\pm 24,8$ с, що значно перевищували аналогічний показник у групі 2 (в 2,4 рази, $p<0,01$), а також в групах 3 і 4 (в 1,8 і 1,7 рази, $p<0,05$), рис. 3.3.

Таким чином, отримані результати тесту підвішування за хвіст вказують на те, що на 7 добу експериментальні тварини демонстрували поліпшення результатів в двох кінцевих точках латентного періоду орієнтованого на втечу як у випадках першого епізоду, так і при повній адинамії при роздільному використанні антиоксидантів та пептидергичного препаратів по відношенню до тварин які не отримували терапію.

А в групі спільного застосування цих засобів досліджувані показники були максимально кращими ($p<0,05$), що можна трактувати як вірогідний альтеруючий вплив запропонованих лікарських засобів щодо усунення депресії, як коморбідного стану пов'язаного з травмою мозку, а також судорожним синдромом, що формується у віддаленому періоду ЧМТ.

3.4. Оцінка статусу і характеристик сформованого судомного синдрому внаслідок ПТЕ на другому етапі експерименту

Після завершення першого етапу (тиждень після травматизації мозку і відтворення моделі ПТЕ) експерименту з наявністю судомних нападів гострого періоду ЧМТ, у 58,9% тих щурів, що вижили, судоми тривали протягом наступних 3-х тижнів. У 16 (41,1%) гризунів вони виникали через різний часовий проміжок після гострого періоду ЧМТ: через 2 тижні у 12,8%; 3 тижні – 15,4%; 4 тижні – 12,8%.

Їх виникнення у 41,1% і ті що тривали після гострого періоду травми мозку у 58,9% тварин можна розцінювати як продовження формування (епілептогенез) епілептогенного вогнища з клінічними проявами у вигляді хронічних судом, що характерно для періоду залишкових явищ ЧМТ, тобто виникнення істинної ПТЕ.

У гострому періоді ЧМТ переважали фокальні (43,6%) і поліморфні або ти напади, що не класифікуються (46,1%). Генералізовані (білатеральні) склали всього 10,3% спостережень.

До кінця 4 тижня після модельного відтворення наслідків ЧМТ з формуванням ПТЕ при реєстрації судомних нападів зростає кількість тварин з наявністю генералізованих нападів, вторинної білатерізацією з фокальним початком (28,2%), проти вихідних 10,3% ($p < 0,05$), тобто в 2,7 рази. Таке наростання вторинної генералізованої епіактивності (трансформація пароксизмів) можна розцінювати як продовження епілептізації з формуванням ПТЕ. У той же час застосування запропонованої антиоксидантної та ноотропної терапії значно уповільнювало цей процес. Однак припинення терапії, а можливо, невикористання протисудомного лікування, неминуче призводило до продовження епілептізації та відновлення судом вже на більш високому функціональному рівні з формуванням вогнища епіактивності і залученням обох півкуль. У той же час наявність поліморфних пароксизмів може вказувати на епілептізацію, що триває.

З огляду на перераховані вище обставини для подальшого вивчення патологічних процесів біоелектрогенезу, клінічних проявів судомного синдрому і коморбідної патології у віддаленому періоді ЧМТ були сформовані шляхом рандомізації груп експериментальних тварин з наявністю ПТЕ у вигляді хронічних судом (n=39): 1 група (n=10) спостерігалася без терапії (вводили в/оч фізіологічний розчин 0,9%); 2 група (n=12) – в якості протисудомної терапії застосовували ВПК протягом місяця, щодня в дозі 100 мг/кг. 3 група (n=17) – застосовували ВПК в комбінації з семаксом і мексикором в вищеописаних дозах.

На момент початку другого блоку досліджень в вищеперелічених групах частота нападів склала: 1 раз/день – 11 щурів (28,2%), 2-3 рази/день (22 – 56,4%), 4-5 раз/день (6 – 15,4%). Середня частота нападів склала $2,03 \pm 0,11$ рази/день.

Тривалість нападів перебувала в межах 5 – 35 с, середня тривалість $19,3 \pm 5,8$ с.

Інтенсивність судом відповідно до шкали Racine R.J. (1972) відображена в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл інтенсивності судом по групах

Бали	Групи						Всього	
	1		2		3		абс	%
	абс	%	абс	%	абс	%		
1	2	20,0	2	16,7	4	23,5	8	20,5
2	3	30,0	5	41,7	7	41,2	15	38,5
3	1	10,0	2	16,7	2	11,8	5	12,8
4	3	30,0	2	16,7	4	23,5	9	23,1
5	1	10,0	1	8,2	-	-	2	5,1
Всього	10	100	12	100	17	100	39	100

Згідно таблиці, превалювали судоми у вигляді, нападів завмирань, жувальних рухів, кивання та коливання головою, що відповідають

інтенсивності нападів – 2 бали (38,5%), рідше зустрічалися миготіння очей, міоклонус лицьової мускулатури – (1 бал – 20,5%), а також клонус голови і передніх лап (3 бали – 12,8%) які можна віднести до фокальних судом. У випадках генералізованих нападів, їх інтенсивність склала 4-5 балів у вигляді міоклонусу голови і передніх лап в позі кенгуру (4 бали – 23,1%) або в аналогічній позі з падіннями (5,1%).

3.5. Експериментальна оцінка статусу і характеристик судомного синдрому після терапії

Після закінчення другого блоку експерименту в 1 групі значущою позитивної динаміки в плані купірування судом не відбулося, за винятком 1 випадку фокальних нападів, що протікали з частотою 2-3 рази в день, тобто контроль над судомами стався в 10,0% спостережень. При цьому зберігалася частота нападів до терапії у 3 (30,0%) тварин, в 3 групі (30,0%) частота судом навіть почастишала з 2-3 до 4-5 в день.

У той же час відбулася трансформація пароксизмів, що можливо пов'язано з генералізацією патологічно активного вогнища електрозбудження на обидві півкулі в 40,0% спостережень, в результаті, з уже існуючими білатеральними формами судомної активності їх кількість склала переважну більшість (60,0%, $p < 0,01$), проти збережених до закінчення дослідження – 20,0%.

Сумарна інтенсивність судом відповідно до шкали Rasine після терапії склала $3,2 \pm 0,9$ бали, проти $2,8 \pm 0,7$ балів до терапії. Таким чином, інтенсивність нападів наростала, що вказує на триваючу епілептизацію і прогресування симптоматики без використання ПЕП, які, крім запобігання розвитку судом, пригнічують формування епілептичної системи.

У групі 2, де використовували ПЕП спостерігалася зворотна тенденція, контроль над судомами через місяць початку терапії зареєстрований в 41,7% спостережень, при цьому, в 16,7% – при

генералізованих пароксизмах. Останні збереглися лише в одному спостереженні, при цьому їх частота знизилася в два рази ($p < 0,05$).

У випадках фокальних і некласифікованих пароксизмів контроль над судомами досягнутий в 37,5%, в інших, за винятком одного спостереження, частота збережених нападів у 62,5% знизилася, що вказує на ефективність і адекватність застосування ВПК як ПЕП, тому що вона впливає як на білатеральні так і фокальні напади. Трансформації пароксизмів з вторинною генералізацією, які можна розцінювати як максимально драматичну подію, не відбулося. Ця обставина ще раз доводить можливі сприятливі зміни з пригніченням і обмеженням розповсюдження патологічної активності на суміжні ділянки мозку. При цьому інша частина кори продовжує функціонувати відносно нормально, рідше з втратою свідомості. Відбувається впорядкування нейрональних мереж, що є особливо ефективним на етапі формування такого роду патологічної системи, а функціональні мережі ще структурно і нейротрансмітерно не "зафіксовані".

Сумарна інтенсивність нападів в процесі терапії ВПК у випадках судом що зберігалися склала $1,3 \pm 0,4$ бала, проти $2,7 \pm 1,0$ балів до терапії, тобто в 2 рази знизилася ($p < 0,05$).

У групі 3, в якій спільно застосовувалася ПЕП і адитивна терапія ноотропної і антиоксидантної дії до кінця другого блоку експерименту контроль над судомами був досягнутий у 10 тварин, що склало 58,8% ($p < 0,05$). Повністю ліквідовано генералізовані судоми, які відзначалися у 17,6% тварин до початку другого блоку експерименту.

Практично не спостерігалися поліморфні, а частота фокальних нападів значно знизилася більш ніж в два рази ($p < 0,05$) у 85, 7% тварин зі збереженими випадками, за винятком однієї тварини.

Таким чином, можна стверджувати, що позитивні ефекти комплексної терапії поширювалися як на саму судомну активність так і на можливі гіпоксичні, структурні, метаболічні, медіаторні зміни, що підтримують один одного внаслідок травматичного пошкодження мозку і формування ПТЕ.

Середня інтенсивність судом при застосуванні комплексної терапії, при їх збереженні склала $1,0 \pm 0,3$ бала проти $2,3 \pm 0,8$ балів до лікування, тобто реєстрована експресія пароксизмів знизилася в 2,3 рази ($p < 0,01$).

3.6. Експериментальна оцінка коморбідності: когнітивного дефіциту і емоційного статусу з подальшою їх терапією

З першого дня початку другого блоку експерименту для вивчення вихідного когнітивного дефіциту використаний тест Моріса, який проводили протягом 4 днів всім дослідницьким групам тварин з ПТЕ.

У всіх групах часовий інтервал знаходження прихованої платформи становив від 55 до 65 с (рис. 3.4).

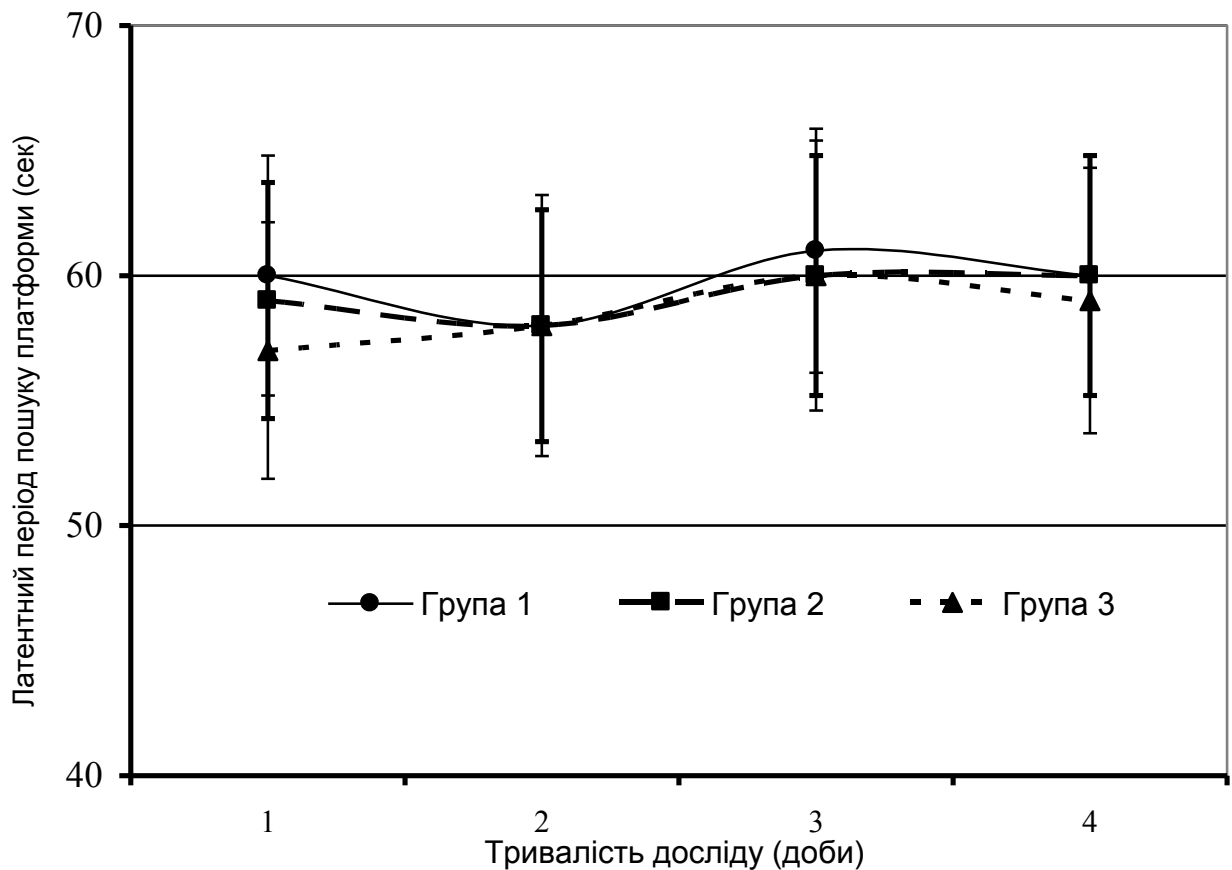


Рис. 3.4 Середній латентний період пошуку та виявлення платформи в групах тварин до початку експерименту

Після проведення тесту Моріса в останні 4 дні експерименту повчитися наступні результати.

В 1 групі отримано погіршення показників за ці дні експерименту, однак вони були трохи вище в порівнянні з даними початку дослідження (рис. 3.2), що можливо пов'язано з навчанням і збереженням довготривалої пам'яті на попередні події у тварин, які не отримували терапію. При цьому середні значення латентності подовжилися на 15,5%; 9,6%, 15,3%; 18% в порівнянні з початком експерименту за кожен день експерименту, та були вірогідно гіршими в порівнянні з інтактними тваринами першого блоку експерименту – на 33,8% ($p < 0,05$); 49,3% ($p < 0,05$); 58,3% ($p < 0,05$); 74,7% ($p < 0,01$).

Середні значення латентності у 2 групі де застосовано тільки ПЕП, вірогідно відрізнялися від щурів без лікування на 22,5% ($p < 0,05$); 28,8% ($p < 0,05$); 30,6% ($p < 0,05$); 36,6% ($p < 0,05$). Ці показники вказують на те, що обраний ПЕП – ВПК – робить деякий позитивний вплив на когнітивний дефіцит, який розвивається внаслідок травм і триваючої епілептизації, а також оберігає мнестичні здатності від повторних ушкоджень пов'язаних з частими судомами.

Найефективнішою щодо відновлення когнітивного дефіциту була терапія, яка була спрямована крім купірування судомного синдрому, на корекцію коморбідної патології в 3 групі тварин, що можна порівняти з інтактними тваринами ($p < 0,05$) першого блоку експерименту і значно достовірно краще показників тварин без лікування з хронічними судомами внаслідок ПТЕ [на 42,3 % ($p < 0,05$); 52,7% ($p < 0,05$); 70,8 ($p < 0,01$); 76,1 ($p < 0,01$), рис. 3.5].

На початку другого блоку експерименту середні значення латентних періодів тесту підвішування за хвіст у всіх групах становили від $50,3 \pm 10,2$ с до $72,4 \pm 16,1$ с.

В кінці другого блоку експерименту середні значення першого латентного періоду та періоду повної іммобілізації в тесті підвішування за хвіст в трьох експериментальних групах склали наступні значення: 1 група –

50,2±10,1 с; 71,3±15,3 с; 2 група – 63,8±12,2; 98,4±18,2 с; 3 група – 125±25,4 с; 221,4±18,2 с (див. рис. 3.6).

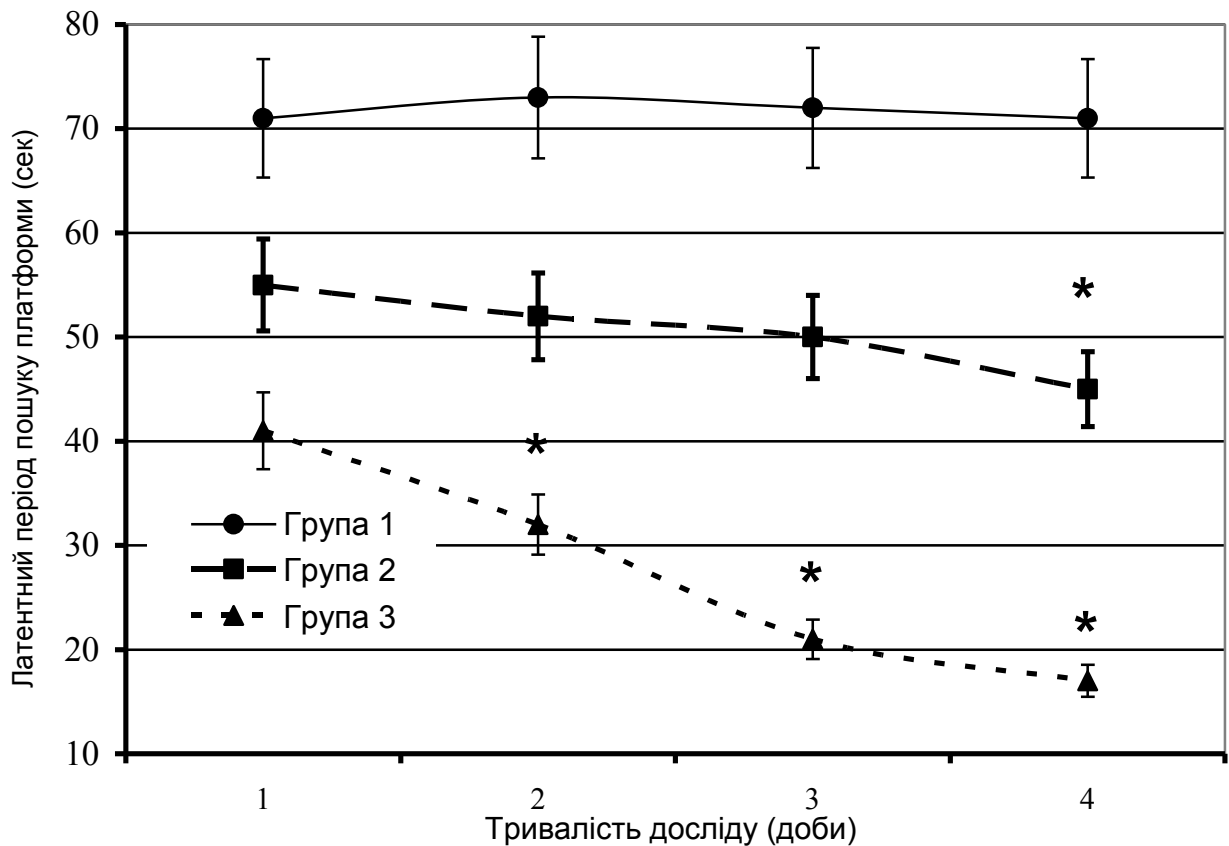


Рис. 3.5. Середній латентний період знаходження платформи в групах тварин після лікування

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з таким в контрольній групі (статистичні критерії ANOVA + Newmann-Keuls).

Таким чином, в групі 1 середні показники депресивних симптомів практично не змінилися, а час повного припинення опору іммобілізації стало навіть на 1 с коротше. У той же час в групі 2 ці показники дещо зросли, а час повної іммобілізації значно ($p < 0,05$) збільшилася, що може вказувати на певний ефект ВПК щодо впливів на емоційну сферу.

3 група демонструвала значні достовірні зміни в плані зменшення коморбідної ПТЕ депресивної симптоматики в двох латентних періодах – в 2,5 рази ($p < 0,01$) і в 3,1 рази ($p < 0,01$) в порівнянні з 1 групою, а також в 2 рази ($p < 0,05$) і в 2,5 рази ($p < 0,01$), що вказує на значні терапевтичні ефекти комбінованої протисудомної та адитивної терапії щодо депресивних

розладів. Середні значення вищеописаних латентних періодів наближалися до таких у інтактних тварин першого блоку експерименту ($134,1 \pm 19,5$ с і $241,5 \pm 22,7$ с, відповідно).

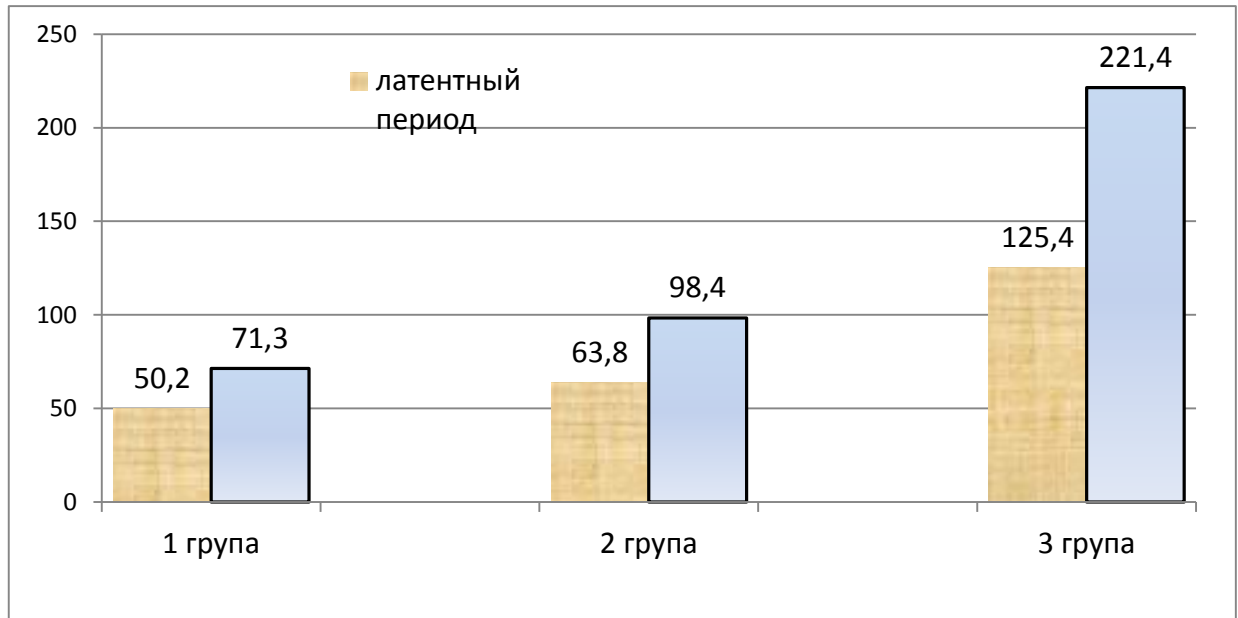


Рис. 3.6 – Середні значення латентного періоду та іммобілізації савців в тесті підвішування за хвіст у кінці другого блоку експерименту у групах ПТЕ

Резюме до розділу 3

В першому блоці експерименту запроваджено оригінальну модель ПТЕ, при відтворенні якої, додатково до звичайного механічного ушкоджуючого впливу на головний мозок тварини застосували введення аутокрові в порожнину черепа. Після чого, щурам, які були поділені на групи: контролю, та з відтворенням судомного синдрому (яким вводили фізіологічний розчин, або етилметилгідроксипіридину сукцинат, семакс та сумісне їх введення). Протягом 7 діб вивчали стан локомоторної активності, летальність, больові реакції, просторове навчання, пам'ять, депресивну симптоматику. Отримані результати вказують, що у гострому періоді ЧМТ та формування ПТЕ сумісне застосування мексиприму та семаксу викликає потенційований протективний ефект у відношенні до спричинених ПТЕ порушень поведінки, пози, больової чутливості та летальності тварин,

попереджає формування вазоспазму. Протективні ефекти спостерігаються протягом до 7 діб з моменту відтворення моделі захворювання.

Зареєстровано відновлення когнітивного дефіциту із максимумом при їх спільному застосуванні ($p < 0,05$) у вигляді скорочення часу просторового навчання і пам'яті в 2 рази. Тварини демонстрували поліпшення результатів в двох кінцевих точках латентного періоду, орієнтованого на втечу, при підвішуванні за хвіст як у першому епізоді, так і при адинамії вказують на депресивні прояви, що пояснюється тим, що раннє використання запропонованих патогенетично обґрунтованих препаратів може попереджати наслідки ЧМТ та формування ПТЕ з передбачуваним гальмуванням механізмів епілептогенезу.

Після завершення першого етапу експерименту в гострому/підгострому періоді ЧМТ з формуванням негайних судом, у другому блоці виявлено, що у 58,9% щурів, що вижили, судоми тривали протягом наступних тижнів до початку другого блоку. У 16 гризунів вони виникли після перерви через 2-3 тижні, що вказує на триваючий епілептогенез з формуванням хронічних судом властивих ПТЕ.

На відміну від гострого періоду ЧМТ, в якому переважали фокальні і поліморфні напади (89,7%), до 4 тижня кількість тварин з білатеральним тоніко-клонічними судомами з фокальним початком зросла в 2,8 рази (на 28%), $p < 0,05$.

Решта 39 тварин через місяць після відтворення ПТЕ були розділені на 3 групи: без медикаментозної корекції; з використанням ПЕП, із застосуванням найбільш ефективної комбінації апробованої в першому блоці – мексиприму і семаксу.

На момент початку 2-го блоку досліджень середня частота нападів склала $2,03 \pm 0,11$ с, середня їх тривалість – $19,3 \pm 5,8$ с.

Слід зазначити, що в групі застосування ВПК зареєстровано деякий позитивний вплив на когнітивний дефіцит розвивається внаслідок травм і гальмування триваючої епілептизації, що відображено в досліджених

показниках, а також препарат запобігає когнітивному дефіциту від повторних ушкоджень, пов'язаних з частими судомами.

Після проведеного курсового лікування протисудомним та адитивними препаратами (глава 2) були досягнуті максимальні позитивні результати. При цьому максимальний контроль над судомами відзначено в цій групі у 58,8% ($p < 0,05$) з повною ліквідацією генералізованих нападів, а частота фокальних знизилася в 2,3 рази ($p < 0,01$). Значне достовірне поліпшення в когнітивній сфері також досягнуто в групі комбінованої терапії ($p < 0,05$), при цьому середні значення наближалися до даних інтактних тварин отриманих в першому блоці дослідження.

Результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Antonenko S.A., Stoyanov A.N., Gryshchenko G.V., Skorobrekha V.Z., Kaptalan A.O. Post-Traumatic Mechanisms of Epileptogenesis. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5 (6): 9–16

2. Kaptalan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury. Journal of Education, Health and Sport. 2021; 11 (1): 140-152.

3. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії у щурів. Акутальные проблемы транспортной медицины. 2021; 1 (63): 76-84.

4. Kaptalan A.O., Andreeva T.O., Stoyanov O.M., Ostapenko I.O., Oliinyk S.M. Comorbid disorders in posttraumatic and post-success epilepsy. Possibilities of therapy. Journal of Education, Health and Sport. 2021; 11 (3): 113-120.

5. Антоненко С.О., Стоянов О.М., Капталан А.О., Олійник С.М. Вегетативний супровід формування посттравматичної епілепсії. Тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України, присв. 120-річчю Одеської патофізіологічної школи (13-15 травня 2020 р.). Одеса, 2020: 284-285.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ПОСТТРАВМАТИЧНОЮ ЕПІЛЕПСІЄЮ

4.1. Загальна характеристика досліджуваного контингенту хворих

Обстежено 41 пацієнт з ПТЕ. Використовувані діагностичні критерії, запропоновані Гриненко О.Г та ін. (див. розділ 2) [221]. Застосовували дані анамнезу, амбулаторних або стаціонарних документів, опитування пацієнтів, супроводжуючих осіб для встановлення факту ЧМТ та пов'язаного з нею нападу; враховували наявність моніторингу ЕЕГ що може підтвердити епілептичний характер нападу; наявність КТ, МРТ, які підтверджують факт перенесеної ЧМТ, з'ясовували фактори які призвели до нападу для можливого уточнення не травматичної етіології. Діагноз ПТЕ встановлювався при підтвердженні повторних (не менше двох) неспровокованих нападів після перенесеної ЧМТ.

Більшість обстежених були чоловіки (31 – 75,6%), а також 10 жінок – (24,4%). Всі пацієнти перебували в працездатному віці, середні значення якого склали $30,7 \pm 2,4$ років. При цьому, 85,4% – особи від 18 до 40 років.

За ступенем тяжкості перенесеної ЧМТ згідно анамнестичних даних розподіл пацієнтів був наступним: середньої тяжкості – 73,2%, ЛЗЧМТ – 12,2%, важка ЧМТ – 14,6%.

Час формування ПТЕ або епілептогенезу, тобто проміжок часу між отриманої ЧМТ та повторного нападу (за виключенням негайних судом в перш 7 діб після ЧМТ) в середньому був $14,3 \pm 1,4$ міс. При цьому зареєстровано скорочення у міру тяжкості травми мозку в анамнезі.

При ЛЗЧМТ він складав – $21,4 \pm 2,1$ міс;

Середнього ступеня тяжкості ЧМТ – $14,4 \pm 1,8$ міс ($p < 0,05$);

Тяжкої ЧМТ – $8,0 \pm 2,0$ міс ($p < 0,05$).

Кількість нападів у пацієнтів на момент початку дослідження коливалася в межах: від 1 на тиждень до 1-3 на 3 місяця. Більш тривалі часові інтервали не включалися в обстеження. Максимальна кількість доводилася на інтервал від одного до трьох місяців. Середня частота нападів у всього обстеженого контингенту склала $2,93 \pm 0,8$ на міс.

За клінічними проявами превалювали фокальні напади, які реєструвалися у 26 пацієнтів (63,4%, $p < 0,05$), з них переважали напади без втрати усвідомлення (18 – 69,2%).

Білатеральні тоніко-клонічні напади спостерігалися у 15 пацієнтів (36,6%). З них з фокальним початком – 11 (73,3%, $p < 0,05$).

Таким чином, наявність фокального компонента нападів в клінічних спостереженнях склало 90,2% ($p < 0,05$).

Білатеральні тоніко-клонічні переважали у випадках ЛЗЧМТ (83,3%), у одному випадку вони мали фокальний початок.

При тяжкої ЧМТ "фокальність" реєструвалася у всіх випадках, при цьому в 66,7% була характерна подальша білатералізація збудження нейронів.

Розподіл за частотою в різні часові періоди і клінічної формі нападів представлено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл за частотою та переважанню клінічних типів нападів

Частота нападів	1-3 рази/тижд.		1-3 рази/міс	
	Абс.	%	Абс.	%
Фокальні	11	27,8	15	36,6
Фокальні без порушення усвідомлення	5	12,2	13	31,7
Фокальні з порушенням усвідомлення	6	14,6	2	4,9
Білатеральні тоніко-клонічні	8	19,5	7	17,1

4.2. Характеристика синдромальних наслідків ЧМТ

Клінічна картина віддаленого періоду ЧМТ в більшості спостережень визначалася сукупністю різних синдромів, які в одних випадках виступали в ролі ведучих, в інших – супутніх проявів. Слід зазначити, що у кожного пацієнта було поєднання як мінімум двох таких синдромів, а якщо не врахувати, що ПТЕ також трактується як синдром наслідків ЧМТ. Провідним вважали той, який домінував в клінічній картині за винятком симптомів, які безпосередньо стосуються ПТЕ.

Синдром вегетативно-судинної дистонії виявлено у 36 обстежених осіб (87,8%) і він проявлявся як перманентними у 12 спостереженнях (29,3%) розладами, так і пароксизмальними станами у вигляді ВК, які зареєстровано у 24 пацієнтів (58,5%). У наших спостереженнях переважали симпатoadреналові прояви ВК за типом ПА – 21 (58,3%).

Ліквородинамічний синдром був констатований у 18 (43,9%) пацієнтів. Найчастіше він проявлявся внутрішньочерепної гіпертензією у вигляді цефалгій переважно в лобно-тім'яної області, почуттям тиску на очні яблука, нудотою, блювотою в ранкові години. При офтальмологічному обстеженні реєструвалися характерні прояви у вигляді двостороннього набряку диска зорового нерва, рідше його атрофії. Відзначалися інші непрямі ознаки лікворної гіпертензії, а також змінами на МРТ. Характерні цефалгії були пов'язані з метеоумовами, психоемоційними і фізичними навантаженням, зоровою напругою.

Вестибулярний синдром спостерігався у 5 (12,2%) пацієнтів з залученням, до післятравматичного патологічного процесу стовбурних та неспецифічних структур, які беруть участь в статолокомоції, просторовій орієнтації з порушенням функціональної взаємодії між ними. Недостатність гальмівних механізмів в ЦНС пояснює односпрямованість змін, які допускають гіперзбудливість вестибулярного апарату. Крім цього ЕЕГ в цей період не підтверджувала іктальність вестибулопатії.

Церебрально-вогнищевий синдром. Мікрвогнищева розсіяна неврологічна симптоматика реєструвалася у всіх обстежених осіб. Була характерна асиметрія лицьової мускулатури 15 (36,6%), окорухові розлади зі зниженням здатності до акомодатії та конвергенції 21 (51,2%), наявність установчого дрібнорозмашистого ністагму – 14 (34,1%), слабка фотореакція зіниць – 11 (26,8%).

У рефлекторній сфері – поживлення сухожилкових рефлексів – 18 (43,9%). Анізорефлексія – 9 (21,9%), підвищення м'язового тону у вигляді флексорної спастичності верхніх кінцівок у 4 (9,7%), непостійні виснажуючі стопні патологічні рефлекси 7 (17,1%), субкортикальні рефлекси, переважно орального автоматизму – 8 (19,5%), атактичні розлади – 6 (14,6%), в поєднанні з проявами інтенційного тремору – 2 (4,9%). Координаційні розлади різного ступеня вираженості у 11 (26,8%). Аміостатичний синдром переважно з не грубою ригідністю в нижніх кінцівках – 3 (7,3%). Стійкий окулоостатичний феномен Гуревича-Манна виявлено у 8 (19,5%) пацієнтів.

Чутливі розлади у вигляді гіпестезії, гіперпатії локалізувалися в області обличчя, грудей і верхніх кінцівок у 12 (29,3%). Рідше зустрічалася гіпестезія по гемітипу – 5 (12,2%), рис. 4.1.

Астенічний синдром виявлено у 14 (34,1%) обстежених. Пацієнти вказували на швидку стомлюваність, дратівливість, зниження трудової активності, її продуктивності, емоційну лабільність.

Підкірковий синдром розвинувся у 2 пацієнтів (4,9%), у вигляді незначної акінезії (за гемітипом), у 1 пацієнта з періодичним тремтінням. При цьому на МРТ реєструвалися структурні зміни ЦНС, відсутній сімейний анамнез, та молодий вік не відповідав можливості розвитку дегенеративних захворювань (Рис. 4.2).

4.3. Цефалгії і деякі механізми їх розвитку при ПТЕ

Головний біль (ГБ) відмічався після ЧМТ та супроводжував розвиток всіх посттравматичних синдромів, в першу чергу – ПТЕ.

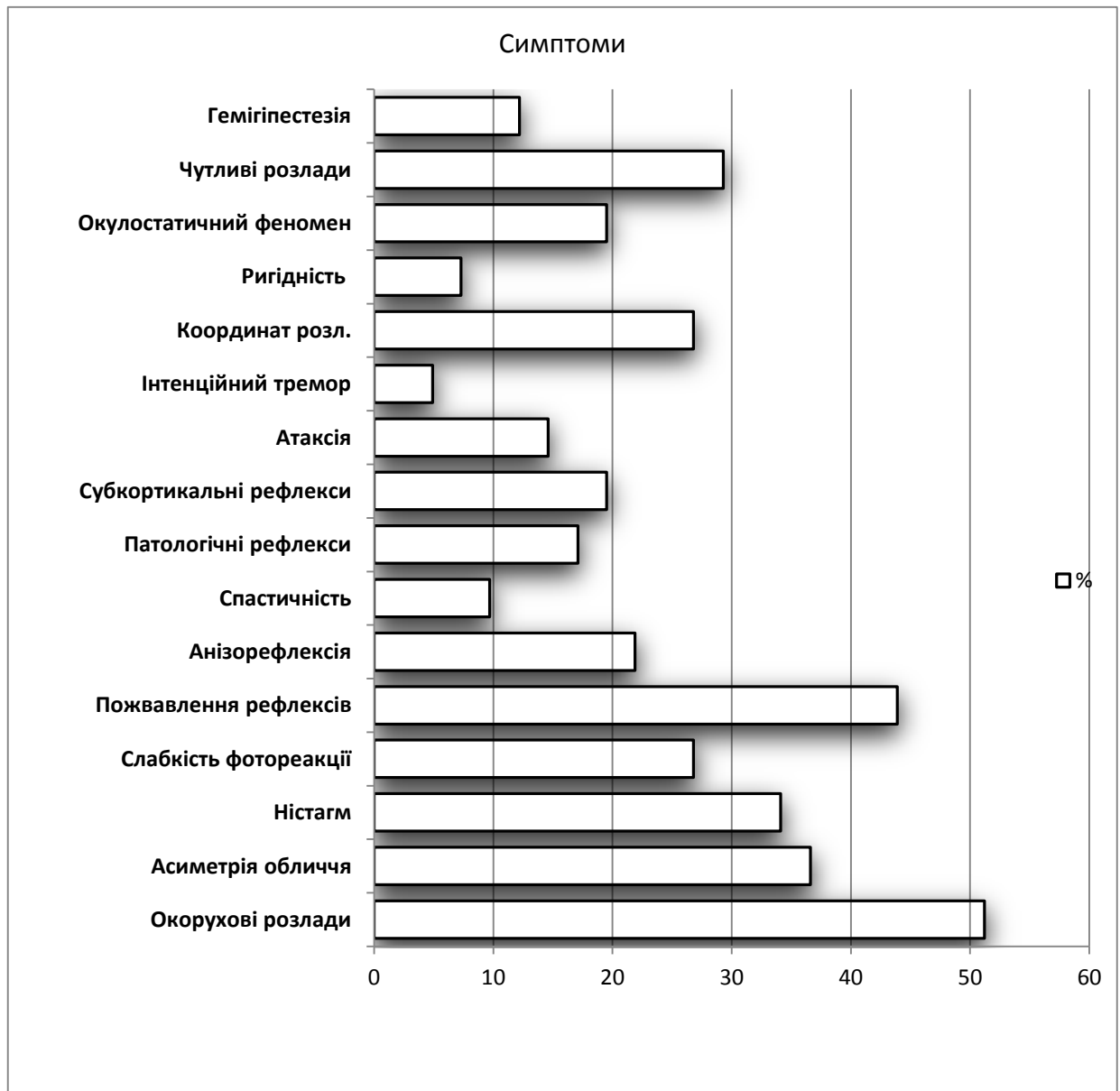


Рис. 4.1. ПТЕ. Церебрально-вогнищевий синдром. Основні симптоми

Механізми виникнення ГБ складні та до останнього часу не вивчені. Дифузне аксональне пошкодження, яке притаманне будь якій ЧМТ запускає механізми метаболічних порушень, зміни церебральної гемодинаміки, активацію збуджуючих нейротрансмітерів, цитокінів, що в свою чергу формує подальший розвиток хронічного ГБ. Таким чином, специфічних механізмів посттравматичного ГБ немає, він може провокувати виникнення головного болю напруги (ГБН), мігреноподібний, мігренозний ГБ. Тому в дослідженні цефалгічний синдром не виділявся.

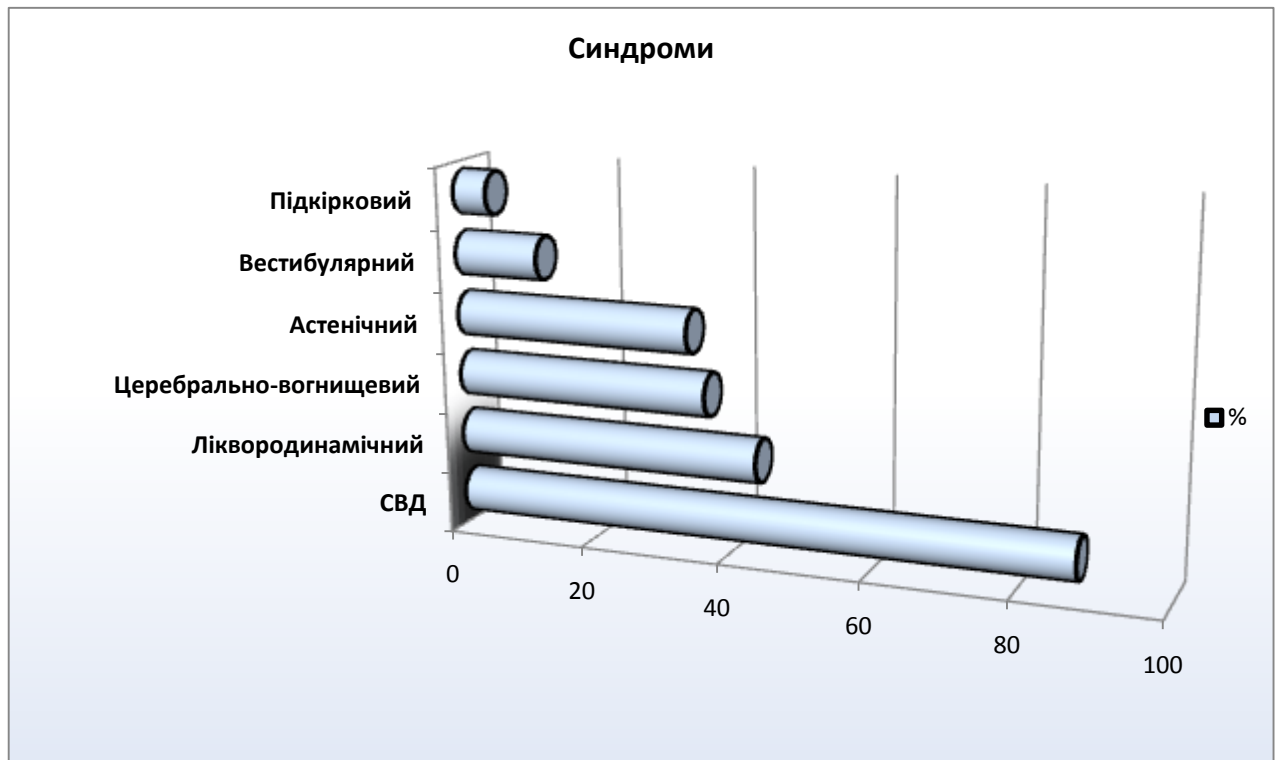


Рис. 4.2. Основні виявлені синдроми в обстежуваного контингенту пацієнтів з ПТЕ (n=41)

Хронічний посттравматичний ГБ відзначався у 35 (85,4%) пацієнтів. У 22 (62,9%) з них згідно критеріїв МКГБ-3 превалював ГБН. При цьому, епізодичний ГБН не зареєстрований. У 5 (14,3%) спостереженнях, клінічно та за даними офтальмоскопії та ультразвукової діагностики, ГБ був пов'язаний з судинними розладами, вираженими церебральними ангіодистоніями, змінами АТ, дісгеміями церебральних вен, ураженням магістральних судин голови і шиї, в тому числі в результаті хлистової травми. У 4 пацієнтів (11,1%) ГБ мав причинно-наслідковий зв'язок з ЧМТ в анамнезі та носив мігренозний характер, що можливо пов'язано з спільністю деяких аспектів патогенезу цих захворювань (залучення до процесу краніальних і оболонкових судин, стовбура мозку, тригемінально-васкулярної системи, нейрогенного запалення та ін.), ГБ був одnobічним пароксизмального характеру, виникав в будь-який час доби і носив клінічно виражений вегетативно-судинний компонент.

4 (11,1%) пацієнта описували біль невралгічного характеру, він був гострим, що стріляє, періодично серійний, з іррадіацією по ходу нервових стовбурів, особливо потиличних і трійчастого нервів (рис. 4.3).

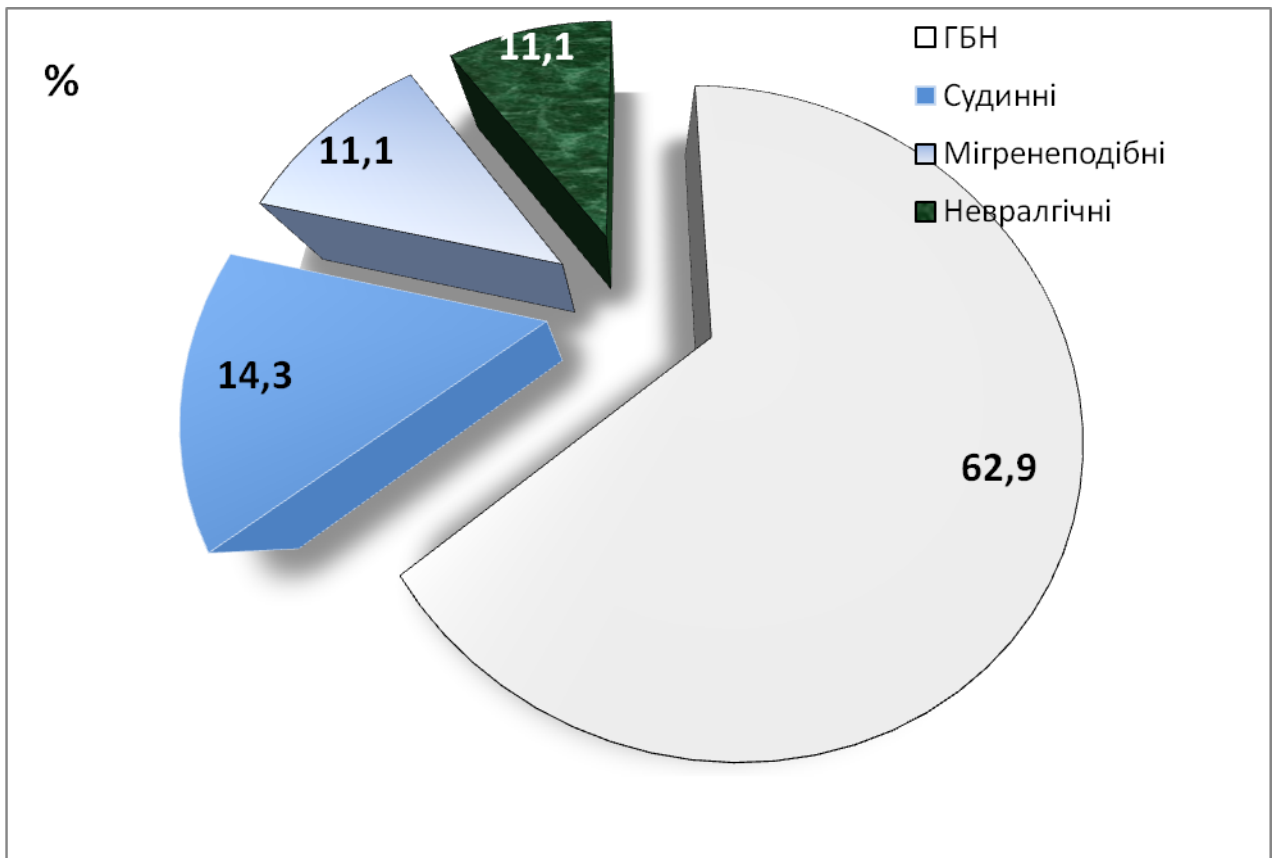


Рис. 4.3. Відносний розподіл клінічних варіантів цефалгій в осіб з хронічним посттравматичним ГБ (n=41)

4.4 Основні скарги і суб'єктивні симптоми пацієнтів з ПТЕ

Наявність напруги м'язів та пов'язаний з нею больовий синдром, як прояв міофасціальної дисфункції в м'язах шиї і плечовому поясі були зареєстровані у 11 (26,8%) спостережень. Ці симптоми призводили до зміни перфузії, ішемії та гіпоксії. Патологічна імпульсація від пропріорецепторів посилювали явища ангіоспазму в хребетної артерії. На нашу думку, ці обставини були додатковим рефлекторним стимулом розвитку симптоматичної Е.

Підвищення артеріального тиску реєструвалося у 9 пацієнтів (21,9%).

Шум в голові виникав у 6 (14,6%), зниження слуху у 8 (19,5%) пацієнтів.

Крім вищеописаного відзначені суб'єктивні симптоми у вигляді скарг на емоційну лабільність – 18 (43,9%) і дратівливість – 20 (48,8%) хворих.

Скарги на зниження пам'яті пред'являли 34 (82,9%) обстежених. Пацієнти вказували на неможливість утримання досліджуваного матеріалу в пам'яті. Була характерна зворотна залежність між скаргами хворих і обумовленими розладами пам'яті, виснажуваністю психічних процесів, неможливістю виконувати розумові завдання, що вимагають певних зусиль. У ряді випадків при переважанні вегетативних розладів скарги на зниження пам'яті були пов'язані з астеною, перевтомою, а також стресовими ситуаціями.

Скарги на порушення сну пред'являли 23 пацієнти (56,0%), переважали явища диссомнії та гіперсомнії. Розлади засинання зі страхом ненастання сну відзначали 46,3% пацієнтів. У 29,3% – інтрасомнічні розлади проявлялися частими пробудженнями, відчуттям «поверхневого», «неглибокого» сну. Пробудження були обумовлені страхітливими сновидіннями, болем, почастищенням завмирання серцевої діяльності, позивів на сечовипускання та іншими чинниками.

Наявність скарг на емоційну нестійкість зареєстровано у 25 – (60,9%) на коливання настрою, які в тому числі переходять у стан тривоги. (рис. 4.4).

4.5. Вегетативне тестування у хворих на ПТЕ

Згідно даних експрес-діагностики ВТ у обстеженого контингенту пацієнтів з ПТЕ частіше виявлялася симпатикотонія (56,1%, $p < 0,05$), чверть випадків складала ваготонія (24,4%), найрідше діагностувалася ейтонія (19,5%).

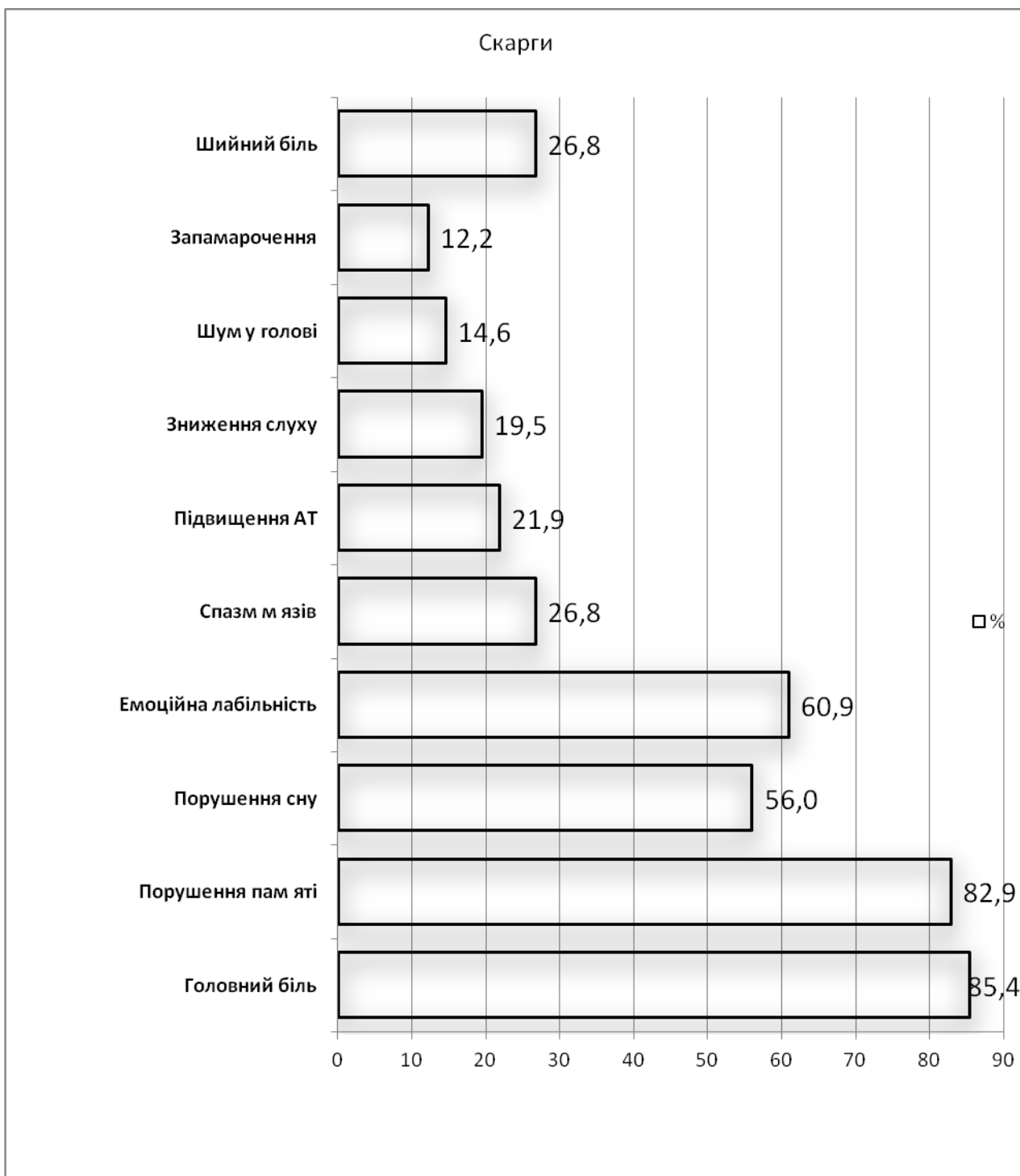


Рис. 4.4. Відносний розподіл основних скарг і суб'єктивних переживань обстежуваного контингенту пацієнтів

Нами проведено дослідження взаємозв'язку наявного ВТ з тяжкістю перенесеної ЧМТ (рис. 4.5).

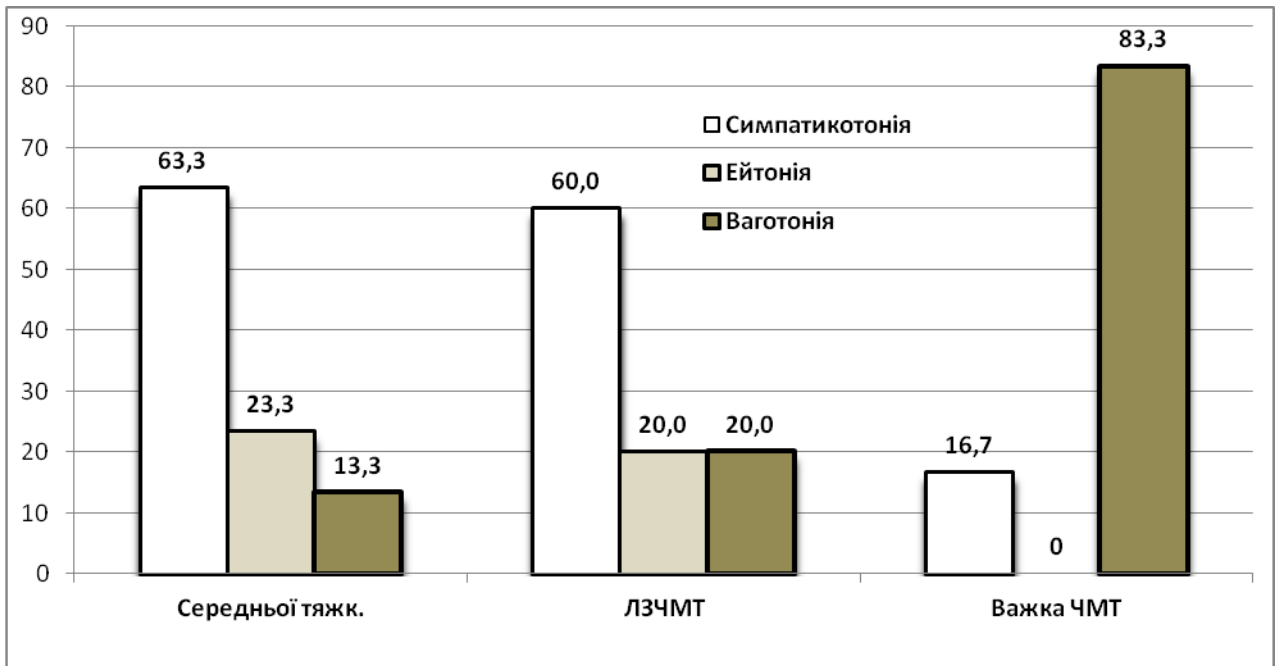


Рис. 4.5. Відносний розподіл кількості пацієнтів в залежності від важкості перенесеної ЧМТ в анамнезі

Отримані дані вказують, що у віддаленому періоді ЛЗЧМТ та при ЧМТ середньої важкості максимальними були значення ВТ у бік симпатикотонії (60,0% та 63,3% відповідно, $p < 0,05$). В той же час, при тяжкій ЧМТ значно переважала ваготонія (83,3%, $p < 0,05$).

Простежений взаємозв'язок спрямованості ВТ з типами нападів, що може бути важливим аспектом визначення патогенетичних компонентів епілептогенезу ПТЕ. (рис. 4.6).

При наявності симпатикотонії та нормальному розподілу ВТ співвідношення фокальних нападів по відношенню з білатеральними тоніко-клонічними нападами значно превалюють ($p < 0,05$). При наявності ваготонії ці показники були менш значущими, однак наростала кількість білатеральних нападів з фокальним початком.

Клініка фокальних нападів також мала певні закономірності: у випадках наявності симпатикотонії фокальні напади з порушенням усвідомлення зустрічалися в 50,0% випадків ($p < 0,05$). При ейтонії або ваготонії такий тип нападів зустрічався рідко ($p > 0,05$).

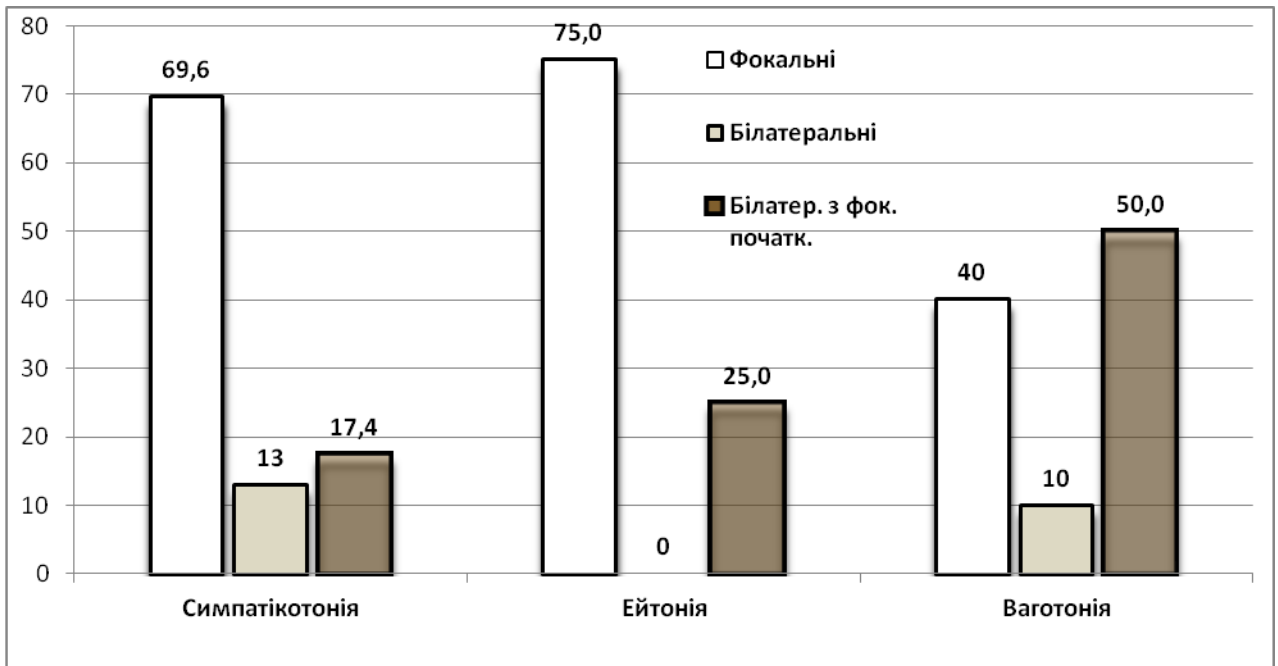


Рис. 4.6. Відносний розподіл типів нападів при різних напрямках ВТ (n=41)

Було вивчено стан ВНС у зіставленні з термінами формування ПТЕ. При ваготонії виявлене максимальне їх вкорочення, а середні значення були $12,3 \pm 2,1$ міс, що на $2,2 \pm 0,2$ міс менше, ніж при симпатичної спрямованості ВТ і на $4,2 \pm 0,3$ міс – при ейтонії, $p < 0,05$ (рис. 4.7).

Вищеперелічене можливо вказує на подразнення структур вагусу? де його аферентні провідники відкривають доступ через стовбур мозку до асоційованих ділянок мозку. Також ядра цього черепного нерву і його рефлекторні дуги долучені до виникнення короткочасних фокальних нападів.

4.6. Нейровізуалізація структурних змін головного мозку

За допомогою методів нейровізуалізації підтверджена наявність структурних змін головного мозку в наслідок ЧМТ, особливо в гострому періоді травми мозку, а також на томограмах у віддаленому періоді по прибутті до стаціонару. Вони корелювали зі ступенем тяжкості патологічного процесу.

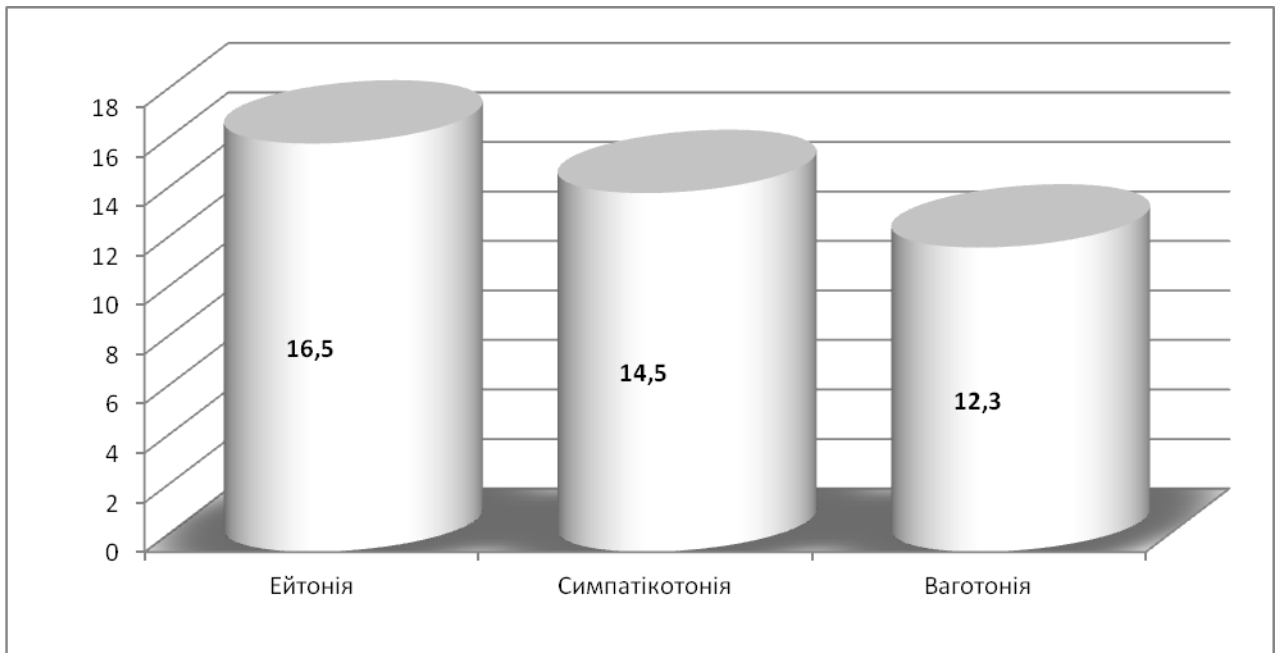


Рис. 4.7 Відносний розподіл термінів формування ПТЕ в залежності від вегетативного тону

Виявлені структурні зміни на томограмах головного мозку в анамнезі вказують на пошкодження і наслідки ЧМТ. Посттравматичні кісткові дефекти черепу у 19 пацієнтів (46,3%), рубцево-атрофічні пошкодження – 22 (53,7%), посттравматичні кісти (15 – 36,6%), розширення субарахноїдальних просторів (31 – 75,6%), шлуночкової системи (16 – 39,0%) зовнішня гідроцефалія (24 – 58,5%), внутрішня гідроцефалія (19 – 46,3%), підвищена або знижена щільність мозкової речовини глибинної та іншої локалізації (25 – 60,9%).

На рис. 4.8 вказані основні репрезентативні показники нейровізуалізації у обстеженого контингенту пацієнтів.

4.7. Біоелектрогенез мозку

Електроенцефалографія – провідний метод діагностики Е.

Відомо, що відразу після ЛЧМТ може спостерігатися епілептиформна активність. Можливо підвищення частоти альфа-ритму на декілька Гц з подальшою нормалізацією через 3-10 місяців.

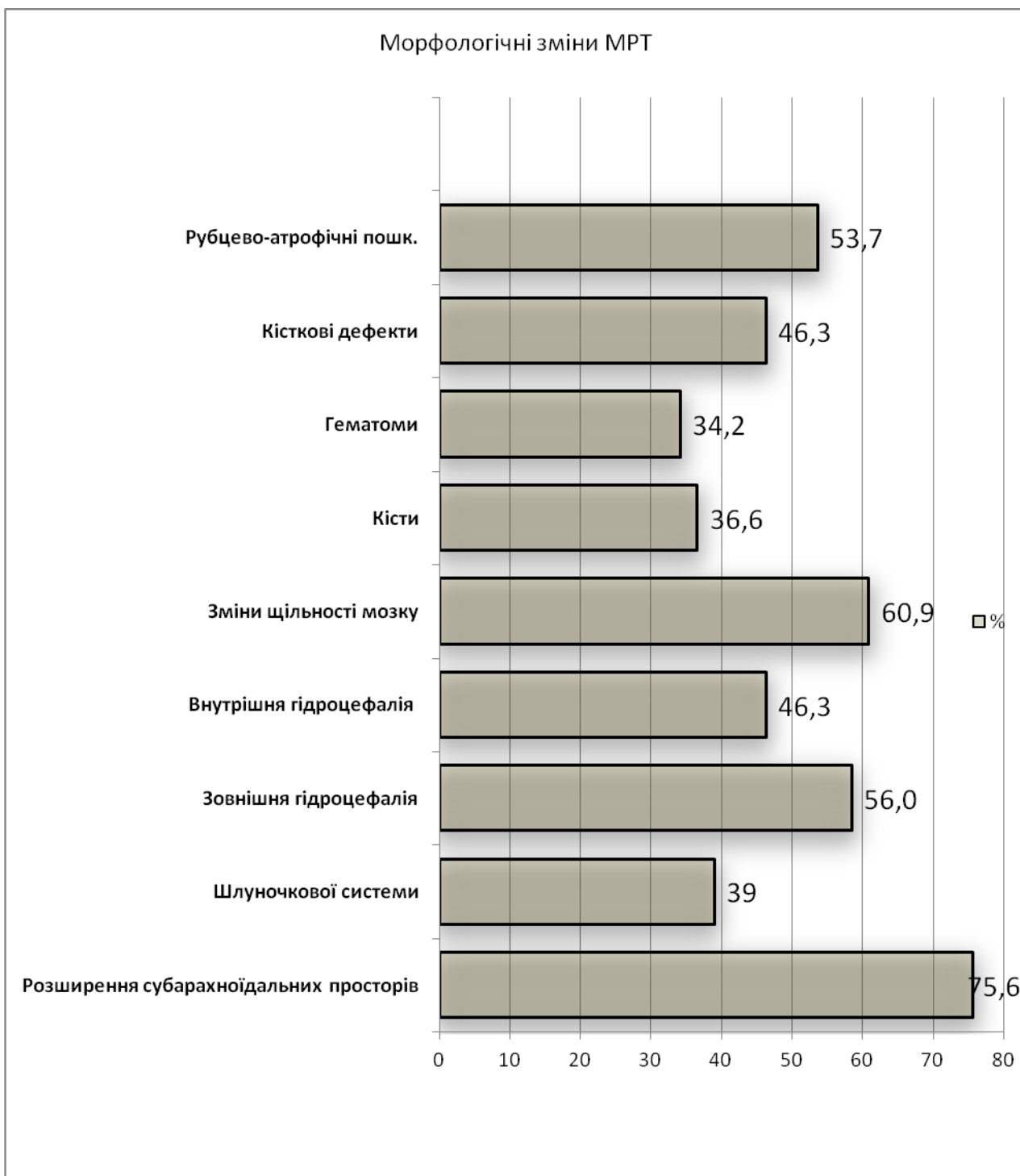


Рис. 4.8. Відносне співвідношення основних репрезентативних показників МРТ

У деяких випадках може зберігатися загальне зниження активності та порушення альфа-ритму. Можливе підвищення бета-активності поряд з нерегулярним альфа-ритмом, а також низькоамплітудна дельта-активність дифузного характеру.

Патологічна активність мозку на протязі перших двох тижнів після ЧМТ підвищує ризик виникнення ПТЕ. Однак простежується невідповідність між ознаками зниження порогу судомної активності та відсутністю клінічних проявів Е, що ускладнює діагностику. Таким чином, постановка діагнозу ПТЕ не є правомірною, коли є електроенцефалографічні зміни у вигляді вогнища епіактивності та факту ЧМТ, а напади відсутні. У таких випадках необхідна комплексна діагностика з допомогою МРТ та інших сучасних методів нейровізуалізації.

У міжіктальний період у 6 (14,6%) випадків на електроенцефалограмі патологічної активності мозку не зареєстровано.

У половині спостережень зареєстровані ознаки неспецифічного характеру (21 – 51,2%) у вигляді дезорганізацією основних ритмів, частоти, модуляції і форми хвиль з тенденцією до гіперсинхронізації.

В 30 (73,2%) спостереженнях був знижений індекс α -ритму, превалювала низькоамплитудна поліформна активність та збільшувався високочастотний індекс.

В структурі білатеральних тоніко-клонічних нападів у 10 (66,6%) пацієнтів були притаманні дифузні зміни різного ступеня вираженості. Повільнохвильова активність – у 6 (40,0%), з загостреними хвилями – 4 (26,7%). В той же час при додаткової фокальної епілептиформної активності індекс альфа-ритму був низьким або середнім.

Вогнищева епіактивність зареєстрована у 15 (57,7% від усіх пацієнтів з фокальними нападами). У 4 пацієнтів (15,4%) такого роду "фокус" визначено в лобових частках. У 11 (42,3%) – в скроневих. Виявлялися комплекси "гостра-повільна хвиля", "пік-хвиля", регіональні гострі хвилі та їх уповільнення. В 6 випадках визначалися загально мозкові зміни біоелектрогенезу з наявністю фокальної активності та низьким індексом альфа-ритму.

Наявність епілептиформної активності корелювала з більшою частотою нападів.

Треба враховувати наявність ВК і коморбідних з ними тривожних розладів, що відображалося у вигляді зниження активності α -ритму.

За даними нейровізуалізації морфологічні пошкодження мозку та їх комбінації, клініки пароксизмів а також наявності та типу короткочасних фокальних нападів, отримані дані можуть вказувати на виявлення структурно-електрофункціональних корелятивів.

Такі збіги були характерні в залежності від тяжкості ЧМТ.

Збіги клінічних проявів СЕ з локалізацією осередка гіперактивності нейронів у скроневої ділянці відмічено у 12 випадків (57,1%, $p < 0,05$), співпадіння клінічних проявів ЛЕ склало 37,5%

Важливим уточнюючим моментом локалізації вогнища була клінічна маніфестація у вигляді короткочасних фокальних нападів. У випадках скроневої локалізації вони обов'язково були присутні у вигляді вегето-вісцеральних або рідше кардіоваскулярних проявів.

Таким чином, отримана інформація враховує пошкодження мозку різного ступеня тяжкості, локалізації, періодів клінічного перебігу ЧМТ, дозволяє діагностувати і вивчати її наслідки, в тому числі – ПТЕ.

4.8. Особливості вегетативних кризових станів

За даними анамнезу, скарг та спостережень за пацієнтами виявлено наявність вегетативних кризових станів, які ускладнюють, діагностику, лікування, впливають на перебіг ПТЕ та знижують якість життя. ВК зареєстровані у 24 пацієнтів (58,5%, $p < 0,05$).

ВК розвивалися на тлі наявної ЧМТ середньої тяжкості (14 – 58,3%, $r = 0,51$; $p < 0,05$). У випадках ЛЗЧМТ – 16,7%, при важкій травмі ЦНС – 25,0%.

Кореляційні зв'язки між типом нападів і наявністю ВК: частіше реєструвалися фокальні (14 – 58,3%), фокальні з подальшим розповсюдженням на обидві півкулі мозку – 7 (29,2%), білатеральні – 3 (12,5%). Таким чином, превалювали фокальні типи, а з урахуванням

подальшої білатерізації отримана виражена кореляція наявності вогнища епіактивності та ВК (21-78,3%, $r=0,69$; $p<0,01$).

4.9. Вивчення стану короткочасної та довготривалої пам'яті

Скарги на когнітивні розлади є характерні для травматичного пошкодження мозку, особливо при формуванні ПТЕ. Більшість пацієнтів з ПТЕ скаржилися на зниження пам'яті, уваги, мислення – 35 (85,3%). Ці обставини вказують, що зниження мотиваційно-пізнавальних та інших когнітивних функцій є провідними симптомами наслідків ЧМТ та клініки ПТЕ. Стан короткочасної і довготривалої пам'яті вивчали за допомогою тесту на запам'ятовування 10 слів.

Всі пацієнти мали в процесі тестування відтворювали більшу кількість слів у всіх пред'явленнях через кожні 5 хв.

У осіб з ЛЗЧМТ середні значення тесту на всіх етапах пред'явлення слів були вірогідно вище, ніж в групах з більш важкою травмою, при цьому відзначалося порушення селективності, звуження обсягів безпосереднього і відстроченого відтворення (рис. 4.9).

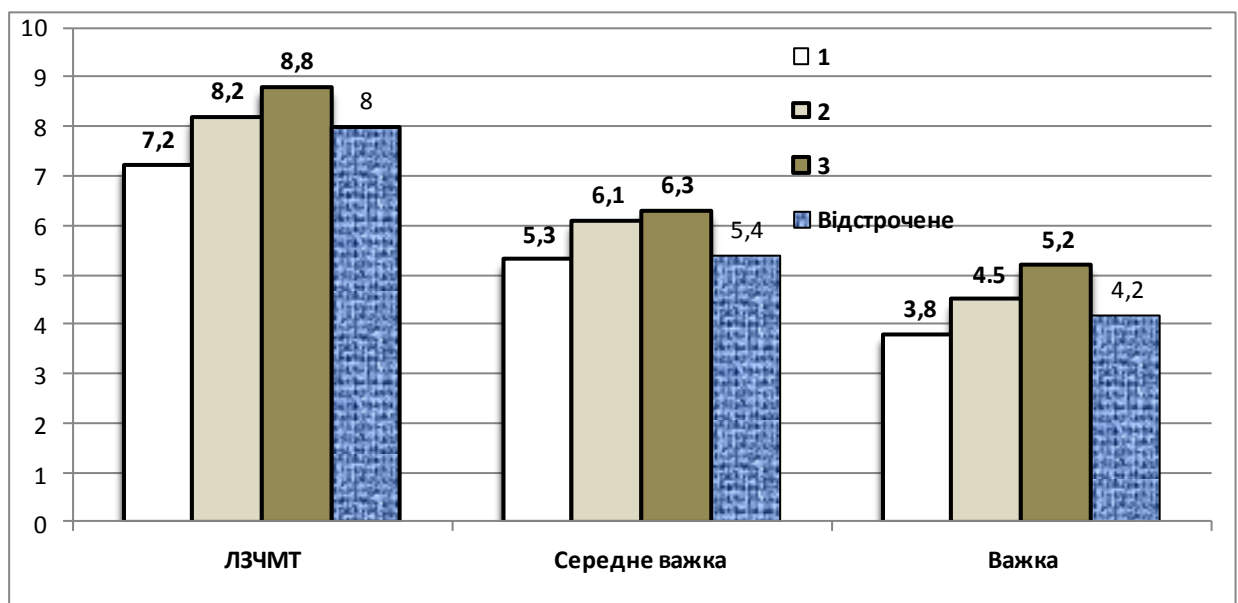


Рис. 4.9. Динаміка середньої кількості запам'ятовування 10 слів в трьох (короткострокова) і в відстрочених (довготривала пам'ять) пред'явленнях у пацієнтів в залежності від важкості перенесеної ЧМТ.

Продуктивність довільного заучування вербального матеріалу була знижена в порівнянні з нормою у всіх груп пацієнтів з остаточними явищами ЧМТ різного ступеню тяжкості.

Недостатність інтелектуальних операцій була притаманна при тяжкої ЧМТ. Найменші показники були вірогідними у порівнянні з нормативними даними та з іншими групами за станом тяжкості ЧМТ (див. рис. 4.9). Максимальними – при наявності ЛЗЧМТ в анамнезі, однак вони теж не досягали нормального розподілу заучування 10 слів згідно тесту А.Р.Лурія.

Обсяг максимального відтворення слів у всіх групах був після третього пред'явлення вербального матеріалу, однак він був нижчим за норму на: $1,2 \pm 0,1$ (ЛЗЧМТ), $3,7 \pm 0,5$ (при середньої тяжкості, $p < 0,05$), $4,8 \pm 0,3$ (тяжка ЧМТ) слова.

Вірогідно знижувався обсяг довготривалої пам'яті, що підтверджувалося порушенням довгострокового відтворення слів на: $2,0 \pm 0,2$ (ЛЗЧМТ); $4,6 \pm 0,4$ (при середньої тяжкості, $p < 0,05$); $5,8 \pm 0,6$ (тяжка ЧМТ) слова.

Таким чином, можна припустити, що окрім сформованої симптоматичної епілепсії на стан пам'яті, уваги, мислення безпосередньо впливає ступінь травматичного пошкодження мозку в анамнезі.

4.10. Ультразвукове дослідження мозкового кровообігу

Відомо, що церебральний кровообіг є особливою та самостійною функціональною системою та пов'язаний з інтегративними механізмами якими керує ВНС. У всіх пацієнтів з ПТЕ реєструвалися показники індексу периферичного опору – RI, та середня лінійна швидкість кровотоку – ЛШК внутрішньої сонної артерії (ВСА), як найбільш інформативного відділу каротидної системи в плані оцінки стану ВНС та вазомоторних реакцій. Відомо, що ВСА не має анатомічних та вікових варіабельностей, індекс резистентності визначає нервово-рефлекторні та метаболічні процеси, які є

характерними для ТПМ, а також мало залежить від локалізації кута датчика, вмінь дослідника, віку обстежених тощо.

RI в басейні ВСА переважно був вищим ніж нормативні показники, що вказує на переважання ангіоспазму судин мозку досліджуваного контингенту пацієнтів. Білатеральні зміни середніх показників RI були незначні ($p > 0,01$) та складали $0,72 \pm 0,07$ (зліва); $0,74 \pm 0,06$ (праворуч).

Зміни швидкісних характеристик мозкового кровообігу у осіб з ПТЕ відображалися в середніх показниках ЛШК (Vm), які знижались ($32,3 \pm 3,12$ см/с праворуч; $32,52 \pm 3,11$ см/с ліворуч). Показники ЛШК вказували на значну реактивність судин мозку в бік вазоконстрикції, так як у обстеженого молодого контингенту осіб, котрі перенесли ЧМТ, гемодинамічно або клінічно значущих стенозів не було.

4.11. Вивчення депресивних і тривожних симптомів

Відомо, що депресивні нашарування є коморбідними стосовно Е.

Крім цього психоемоційні розлади – провідний фактор, який знижує якість життя при Е. Вони можуть бути: як реакція на ЧМТ або ПТЕ з проблеми соціальної адаптації; внаслідок морфологічних змін мозку після ЧМТ з залученням специфічних утворень, які беруть участь у формуванні та підтримки ПТЕ, а також сприяють розвитку депресії (в тому числі первинної); соматоформні розлади та ін.

Депресивні симптоми за показниками HADS зареєстровані у 19 пацієнтів (46,3%). Вони частіше спостерігалися при фокальних нападах – 12 (63,1%), а з урахуванням змішаних типів нападів (6 – 31,5%) – фокальних з подальшим поширенням епіактивності на кору великого мозку, що в сумі складає 94,7%, $p < 0,05$.

Більша кількість осіб з наявною депресією перенесли ЧМТ середнього ступеня тяжкості (13 – 68,4%, $p < 0,05$), при важкої ЧМТ цей показник сягав 83,3% ($p < 0,05$), а при ЛЗЧМТ відсоток був значно менше – 20,0%.

Для депресії превалювала скронева локалізація патологічного процесу (50,0%) проти лобової 12,3% ($p < 0,05$), при цьому білатеральні тоніко-клонічні напади супроводжувались депресивною симптоматикою лише в одному випадку (5,5%).

При наявності депресії переважала ваготонія (9 – 47,4%), симпатикотонія та ейтонія розподілилися рівномірно (по 5 – 26,3%).

Таким чином, можна припустити, що структурні пошкодження мозку внаслідок ЧМТ впливають на розвиток або підтримку депресивних симптомів.

Відносно тривожних симптомів також зафіксоване поширення серед обстеженого контингенту осіб з ПТЕ – 12 (29,3%), при цьому в ряді випадків ця обставина трактувалася як нормальна реакція або як відповідь на супроводжуючі ПТЕ симптоми і синдроми.

На відміну від депресивних симптомів розподіл тривожних нашарувань був відносно рівномірним та зачіпав усі типи нападів.

Висхідний тонус ВНС при наявності тривоги зміщався у бік симпатикотонії (10 – 83,3%, $p < 0,05$), яка легше реалізує ВК котрі спостерігалися у 8 (66,7%) випадків.

Висновок до розділу 4

Обстежено 41 пацієнт з ПТЕ працездатного віку, переважали чоловіки (75,6%). Більшу частку пацієнтів склали особи які перенесли ЧМТ середнього ступеню тяжкості (73,2%). Час формування ПТЕ скорочувався у залежності від тяжкості ЧМТ в анамнезі: ЛЗЧМТ – $21,4 \pm 2,1$ міс; середнього ступеня тяжкості ЧМТ – $14,4 \pm 1,8$ міс ($p < 0,05$); важкої ЧМТ – $8,0 \pm 2,0$ міс ($p < 0,05$). Середня частота нападів склала $2,93 \pm 0,8$ міс.

Фокальні напади реєструвалися у 26 пацієнтів (63,4%); білатеральні – у 15 (36,6%). З них з фокальним початком – 11 (73,3%). Таким чином, наявність фокального компонента досягала 90,2%, $p < 0,05$

При ЛЗЧМТ переважали білатеральні напади (83,3%, $p < 0,05$); при середньої тяжкості фокальні напади становили більшість – 68,3% ($p < 0,05$);

при важкій ЧМТ реєструвалися фокальні напади з подальшою у 66,7% білатерізацією збудження нейронів мозку.

Зареєстровано поєднання декількох домінуючих синдромів в клінічній картині наслідків ЧМТ.

Синдром вегетативної дисфункції спостерігався у 87,8% випадків. Пароксизмальні автономні розлади відзначалися в 58,5% з переважанням симпатoadреналових проявів за типом ПА (58,3%). Також реєструвалися ліквородинамічний (43,9%); вестибулярний (12,2%); церебрально-вогнищевий (36,6%); астенічний (34,1%), підкірковий (4,9%) синдроми.

За станом "вегетативного портрета" найчастіше реєструвалася симпатокотонія (56,1%, $p < 0,05$) з превалюванням фокальних пароксизмів ($p < 0,05$).

Провідний симптом – ГБ клінічно носив вегетативно-судинний характер, що опосередковано вказувало на вазоспазм, який підсилювався додатковими, в тому числі больовими рефлекторними стимулами формування симптоматичної Е.

Скарги на зниження пам'яті та інші когнітивні розлади сягали 82,9%; психоемоційні нашкодування (60,9%) та пов'язані з ними порушення формули сну (56,0%).

На електроенцефалограмі в половині спостережень зареєстровані ознаки неспецифічного характеру (51,2%). У 73,2 % випадків був знижений індекс альфа-ритму, превалювала низькоамплитудна поліформна активність. Локальна вогнищева активність зареєстрована у 15 (36,6%) пацієнтів. Були характерні комплекси "гостра-повільна хвиля", "пік-хвиля", регіональні гострі хвилі та їх уповільнення.

Реєструвалися збіги клінічних проявів СЕ з осередком підвищеної активності мозку в скроневої ділянці (57,1%), У випадках ЛЕ – співпадіння з лобовою локалізацією гіперактивності нейронів – 37.5%.

Наявність кризових станів переважно за типом ПА спостерігалася у 58,5% випадків, як коморбідні прояви СВД. ВК переважно розвивалися у осіб які перенесли ЧМТ середнього ступеню тяжкості (58,3%, $r=0,51$, $p<0,05$).

Визначено, що на стан довготривалої та короткочасної пам'яті впливає ступінь перенесеної ЧМТ за анамнезом з мінімальним відтворенням слів при тяжкої ЧМТ (на $4,8\pm 0,3$ слова, $p<0,05$ та для короткочасної на $5,8\pm 0,6$ слова, $p<0,05$ для довготривалої пам'яті).

Коморбідні депресивні прояви частіше спостерігалися при фокальних та фокальних з подальшою генералізацією (94,7%, $p<0,05$). Депресивні симптоми прогресивно підвищувалися в залежності від тяжкості ЧМТ з максимумом випадків 83,3% при тяжкої травми мозку ($p<0,05$).

Результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Стоянов О.М., Мащенко С.С., Антоненко С.О., Капталан А.О. Участь вегетативної системи щодо пароксизмальності та формування посттравматичної епілепсії. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6 (11): 889-904

2. Kaptalan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11 (1): 140-152.

3. Антоненко С.О., Стоянов О.М., Капталан А.О., Олійник С.М. Вегетативний супровід формування посттравматичної епілепсії. Тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України, присв. 120-річчю Одеської патофізіологічної школи (13-15 травня 2020 р.). Одеса, 2020: 284-285.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ПТЕ ПІСЛЯ ТЕРАПІЇ

5.1. Клініко-неврологічна характеристика досліджуваного контингенту

У всіх пацієнтів з ПТЕ в якості антиконвульсанта використовували препарати ВПК. Цей вибір був пов'язаний з тим, що ВПК є препаратом, який саме часто призначається в світі, відноситься до першої лінії при всіх формах нападів. Має анксиолітичні, тімолептичні, нормотімічні властивості. Один з небагатьох ПЕП, який не сприяє зниженню когнітивної сфери. Вегетотропність пов'язана з тим, що однією з мішеней впливу ВПК є гіпоталамус, при цьому препарат використовується при профілактиці цефалгій (мігрени), ПА. ВПК не активує ферменти системи печінки, а також підсилює ангіо- і нейрогенез [315-318]. Таким чином, можна констатувати, що ВПК впливає на всі основні ланки патогенезу, як наслідків ЧМТ, так і ПТЕ, а також пов'язаних з ними коморбідних патологічних станів.

Основна група (29 пацієнтів), окрім специфічної протисудомної терапії ВПК, отримували відповідну адитивну терапію згідно запропонованого способу лікування (Розділ II): магнію оротат, етилметилгідроперідину сукцинат за методом ступінчастої терапії (попередньо внутрішньовенно, внутрішньом'язово та пероральний прийом), а також інтраназально семакс.

Контрольна група отримувала тільки ПЕП – ВПК.

Гендерний розподіл пацієнтів був пропорційно рандомізованим в основній та контрольній групах: чоловіків – 22 (70,9%) та 9 (29,1%) відповідно; жінок – 7 (70,0%) та 3 (30,0%) відповідно.

Середній вік в сформованих групах не мав суттєвих відмінностей: $31,2 \pm 2,8$ років та $29,3 \pm 2,5$ років відповідно.

Середні строки епілептогенезу, тобто формування ПТЕ в групах також не мали відмінностей: $14,3 \pm 1,8$ міс, $14,2 \pm 1,6$ міс відповідно.

В міру більшого пошкодження мозку внаслідок ЧМТ, ці інтервали формування ПТЕ достовірно скорочувалися у групах. В основній та контрольній – без вірогідної різниці (див. Розділ 4).

Частота нападів в місяць у осіб з ПТЕ складала $2,93 \pm 0,8$ міс. По групах: $3,10 \pm 1,1$ міс, $2,50 \pm 0,6$ міс.

Розподіл типів нападів по групах пацієнтів з ПТЕ також пропорційно був відповідним у підгрупах (табл 5.1).

Таблиця 5.1

Розподіл типів нападів по групах пацієнтів з ПТЕ

Типи пароксизмів	Групи	
	Основна (n=29)	Контроль (n=12)
Фокальні	18 (62,1%)	8 (66,7%)
<i>Без втрати свідомості</i>	12	6
<i>З втратою свідомості</i>	6	2
Білатеральні тоніко клонічні	11 (37,9%)	4 (33,3%)

5.2. Клінічна характеристика нападів після терапії

Після терапії в основній групі, де було запропоновано лікування ВПК, а також альтеруюча терапія, напади були відсутні за періодом спостережень – 24 тижні у 26 пацієнтів, що склало 63,4% обстеженого контингенту пацієнтів. В основній групі цей показник склав: 20 пацієнтів (68,9%), в контрольній – 6 пацієнтів (50,0%).

Відносний розподіл кількості пацієнтів, в яких спостерігалось припинення нападів за типами в основній, так і контрольній групах скоротилося – фокальних на: 77,8% та 50,0% відповідно; білатеральних тоніко-клонічних на: 54,5% та 50,0% відповідно (рис. 5.1).

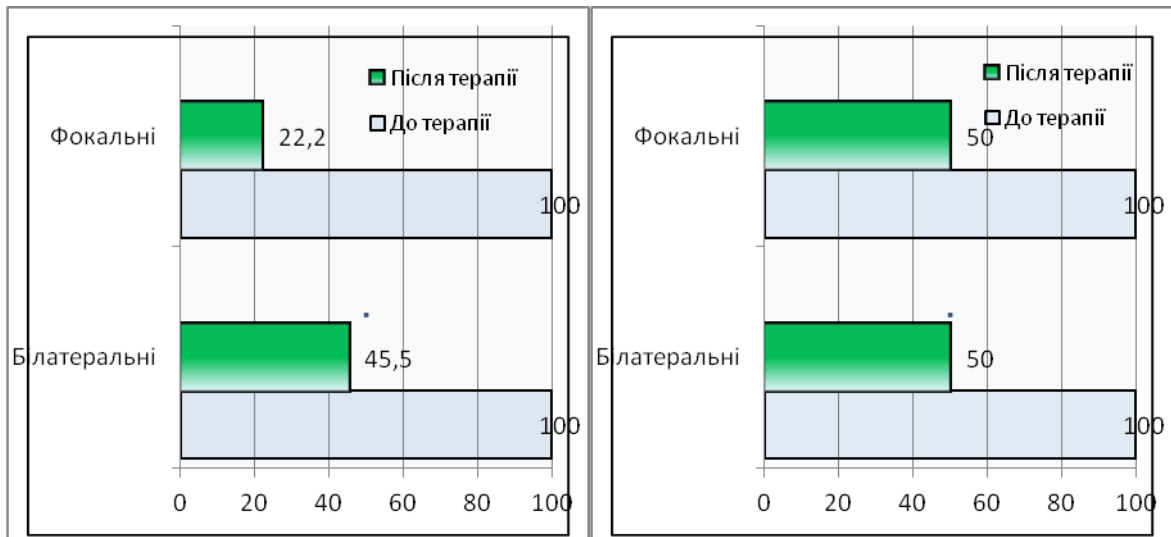


Рис. 5.1 Відносний розподіл білатеральних і фокальних нападів при ПТЕ в основній (зліва) і контрольній (справа) підгрупах до і після терапії)

Таким чином, в основній групі отримано вірогідні зниження кількості пацієнтів без нападів, як білатеральних тоніко-клонічних так і фокальних.

У контрольній групі також зареєстровані вірогідні аналогічні закономірності, однак ці показники були менш вираженими (рис. 5.1).

Зареєстровані певні закономірності припинення нападів від стану ВТ. Найбільш яскраво це проявлялося на тлі симпатикотонії. Вірогідний симпатиколітичний ефект ВПК підтверджено в обох групах осіб з ПТЕ. Останній проявлявся припиненням нападів у осіб з наявністю симпатикотонії ($p < 0,05$). В основній групі цей показник склав 87,5% ($p < 0,05$), в контрольній групі – 83,3% ($p < 0,05$); при ейтонії ці показники були нижчими – 66,7% та 50,0%; при ваготонії – 28,6%, а в контрольній групі – напади повністю зберігалися.

Частота виникнення нападів після терапії в осіб у яких вони збереглися в процесі лікування стала рідше до 1 у 3 місяця (33,3%), або до 1 разу на місяць (66,7%).

Середня кількість нападів у всіх обстежених пацієнтів склала $1,42 \pm 0,5$ міс, проти $2,93 \pm 0,8$ в міс до лікування.

В основній групі – $1,19 \pm 0,2$; в контрольній групі – $1,53 \pm 0,6$.

5.3. Стан контролюю нападів після терапії

В процесі терапії в основній групі напади були контрольовані (Рис. 5.2):

- при ЛЗЧМТ – 75,0%;
- при ЧМТ середньої тяжкості – 76,2% ($p < 0,05$);
- при важкій ЧМТ – 25,0%.

В контрольній підгрупі після терапії показники припинення судом склали (Рис. 5.2):

- при ЛЗЧМТ – у одному випадку із одного;
- при середньому ступені тяжкості – 55,5% ($p < 0,05$);
- при тяжкої ЧМТ – без змін (у двох випадках).

5.4. Цефалгічний синдром

Цефалгії. У процесі терапії знизилась середня кількість скарг на ГБ (на 50,0%) у основній групі, тобто в 2 рази ($p < 0,05$). У той же час у контрольній групі ці зміни були менш значні – на 27,3%.

Згідно з концепцією пароксизмального мозку, а також з урахуванням впливу ВНС на розвиток цефалгій, пов'язаних з Е, можна припускати специфічну "вегетотропність" запропонованої, особливо адитивної терапії. Це положення підтверджується тим, що в основній групі ні в одному випадку розвитку мігренозного або мігренеподібного ГБ, при наявності такого роду цефалгій в контрольній групі.

Значні вірогідні позитивні зміни відбулися у відношенні скарг (рис. 5.3) в основній підгрупі. Треба відмітити, що останні переважно були пов'язані з функціонуванням ВНС, що також вказує на вегетотропні втручання адитивної терапії в порівнянні з контролем (рис. 5.3) де не отримані вірогідні показники, або вони були значно нижчими.

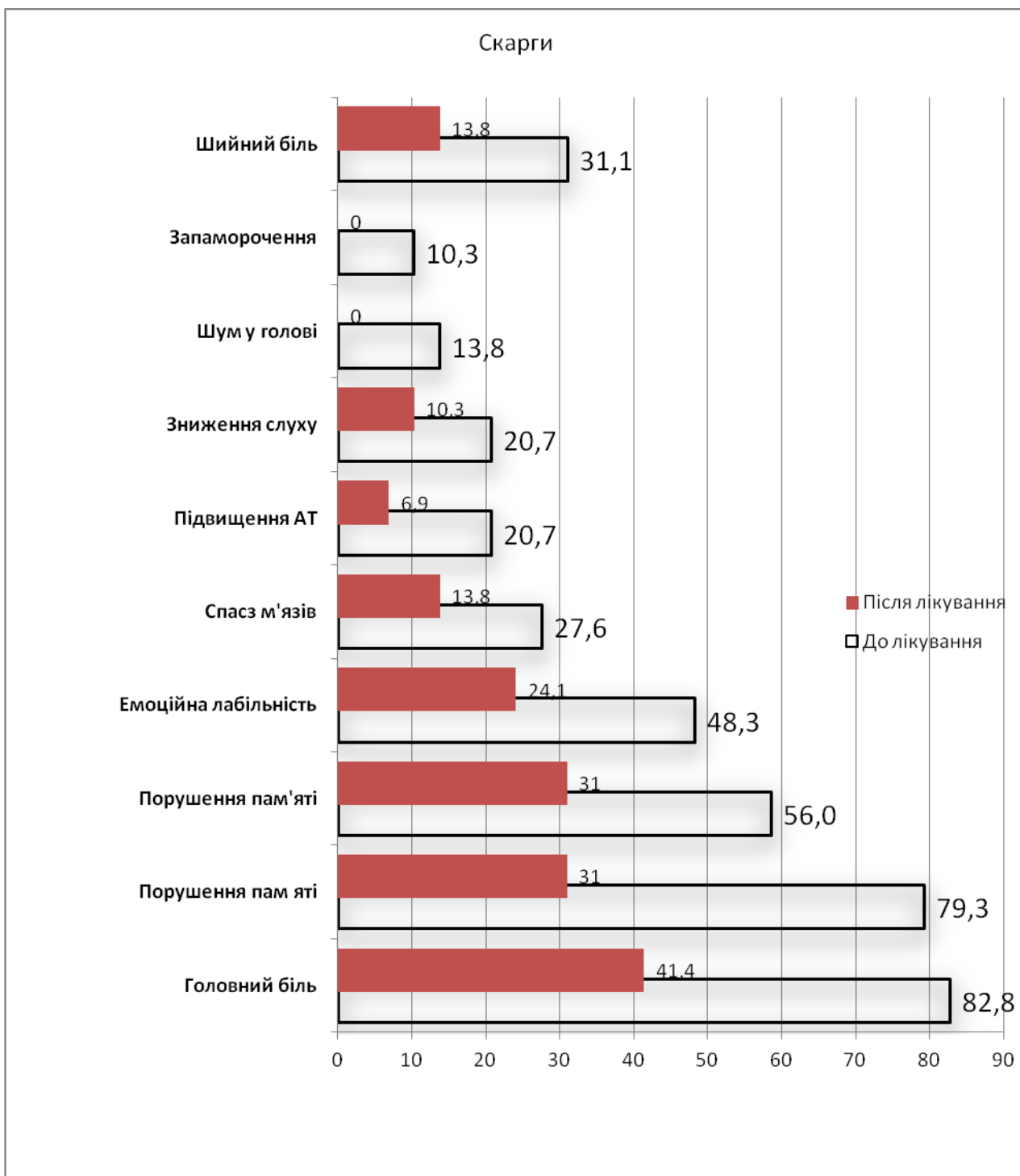


Рис. 5.2. Відносний розподіл основних скарг і суб'єктивних переживань в основній групі після лікування

5.5. Стан вегетативної системи в процесі лікування

На протязі 24 місяців лікування ВТ змінювався у бік нормалізації в обох групах. В основній групі вона була максимальною – в 2,7 рази ($p < 0,05$).

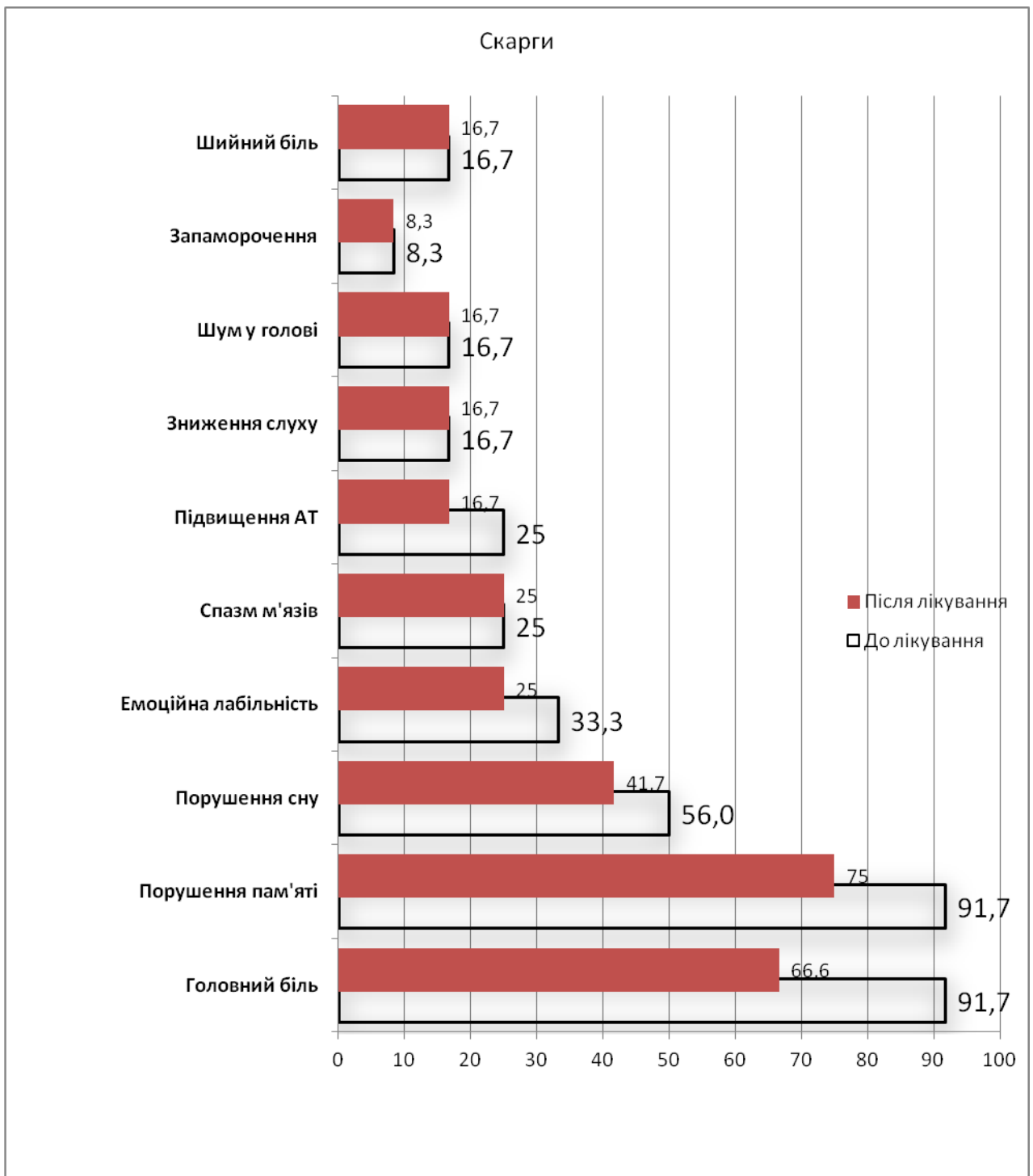


Рис. 5.3. Відносний розподіл основних скарг і суб'єктивних переживань в контрольній підгрупі після лікування

Відмічався потужний симпатиколітичний ефект застосованої терапії. В основній групі симпатична спрямованість ВТ скоротилася з 55,2% до 27,6%, тобто в 2 рази ($p < 0,05$; рис 5.4). В контрольній групі також відбувалося зниження напруги симпатичного відділу ВНС – на 16,6% (рис. 5.5).

Вегетотропність запропонованої комплексної терапії також полягала в зменшенні парасимпатичної спрямованості ВТ в основній групі на 6,9%, в контрольній – без змін.

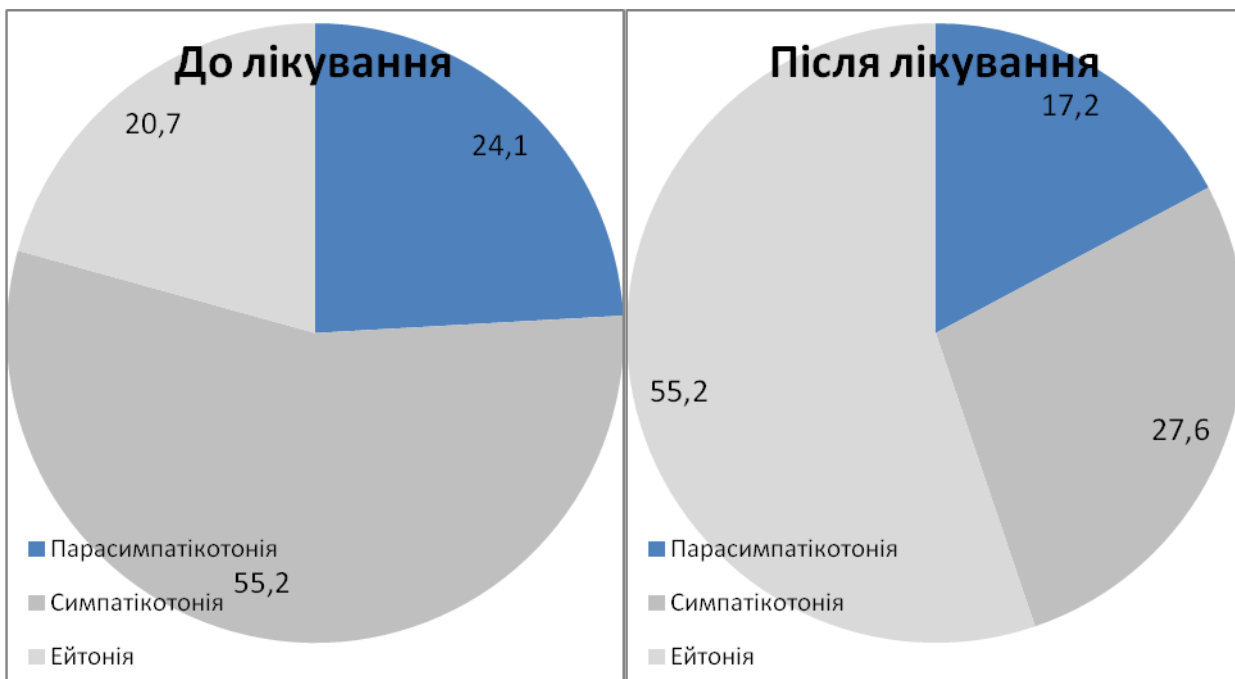


Рис. 5.4. Відносний розподіл ВТ до і після терапії в основній ПТЕ-групі

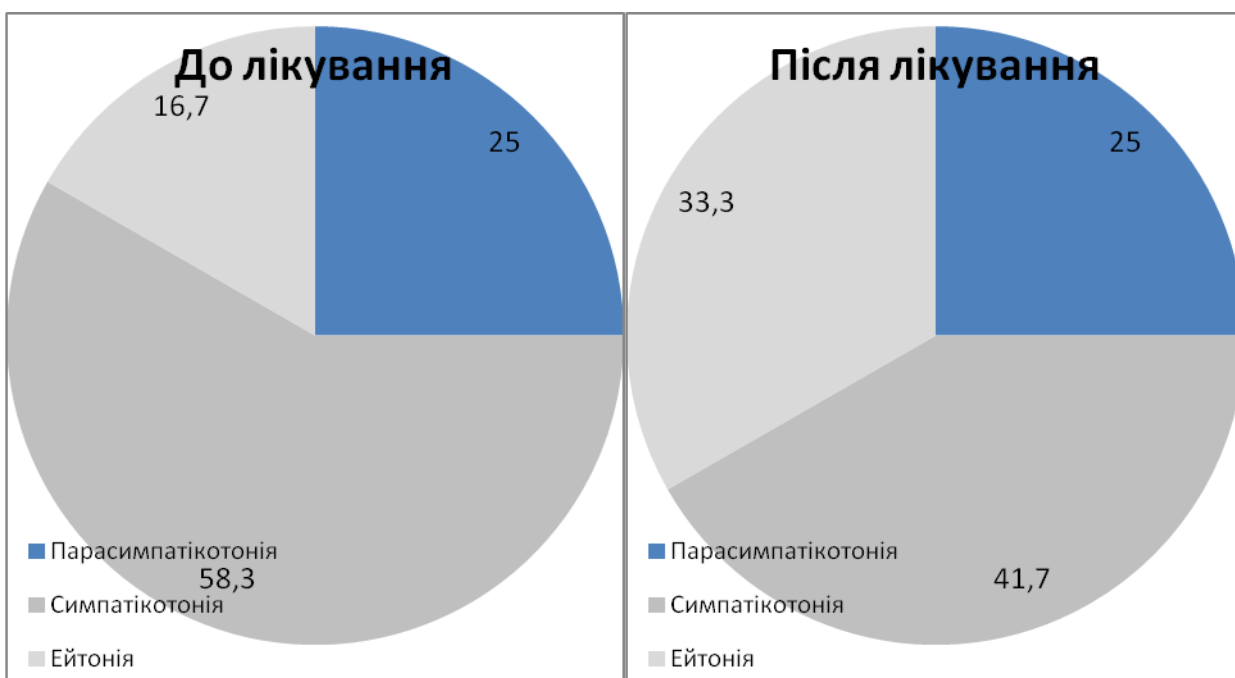


Рис. 5.5 Відносний розподіл ВТ до і після терапії в контрольній ПТЕ-групі

Можна констатувати, що відбувався симпатиколітичний ефект завдяки запропонованого ПЕП, а також він був підсилений підбіраною адитивною терапією, що можна простежити в групах. В той же час комплексне застосування ПЕП та адитивної терапії мало нормалізуючий ефект, який полягав, окрім симпатиколітичного ефекту, зниження напруги парасимпатичного відділу ВНС у бік ейтонії.

5.6. Кризовий перебіг ПТЕ з наявністю ПА

Розподіл ВК по групах склав: основна – 17 (58,6%) пацієнтів; контрольна – 7 (58,3%);

В процесі терапії кількість пацієнтів з наявністю ВК зменшилась на 37,5%, причому достовірно у більш значному обсязі в основній групі – на 58,8%, тобто в 2,2 рази ($p < 0,05$), проти 14,2% – в контрольній групі ($p > 0,05$).

Припинення кризових станів розподілилося в основній групі та в контрольній групі в залежності від вегетативного тонусу:

в основній групі на тлі симпатикотонії 7 (41,2%), при ейтонії 2 (11,8%), 1 (5,9%), в контрольній групі – у одному випадку на тлі симпатикотонії (Рис. 6.6).

Запропонована терапія вірогідно є ефективною в плані ліквідації кризових станів неспілептичного характеру, які у повної мірі реалізувалися на тлі підвищення симпатичного тонусу. Таким чином, відбувається вплив на пароксизмальність патологічних процесів, що з урахуванням значення ВНС впливає на епілептогенез та гомеостаз.

5.7. Стан біоелектрогенезу мозку після лікування

В процесі лікування ознаки патологічної біоелектричної активності на електроенцефалограмі протягом інтеріктального періоду були відсутні у 13 (31,7%) випадках при їх наявності до початку дослідження. В основній групі – 11 (37,9%), в контрольній групі – 2 (16,7%). В сумі з особами, у яких змін

на ЕЕГ не було виявлено ні на початку дослідження їх кількість склала – 19 (46,3%) пацієнтів.

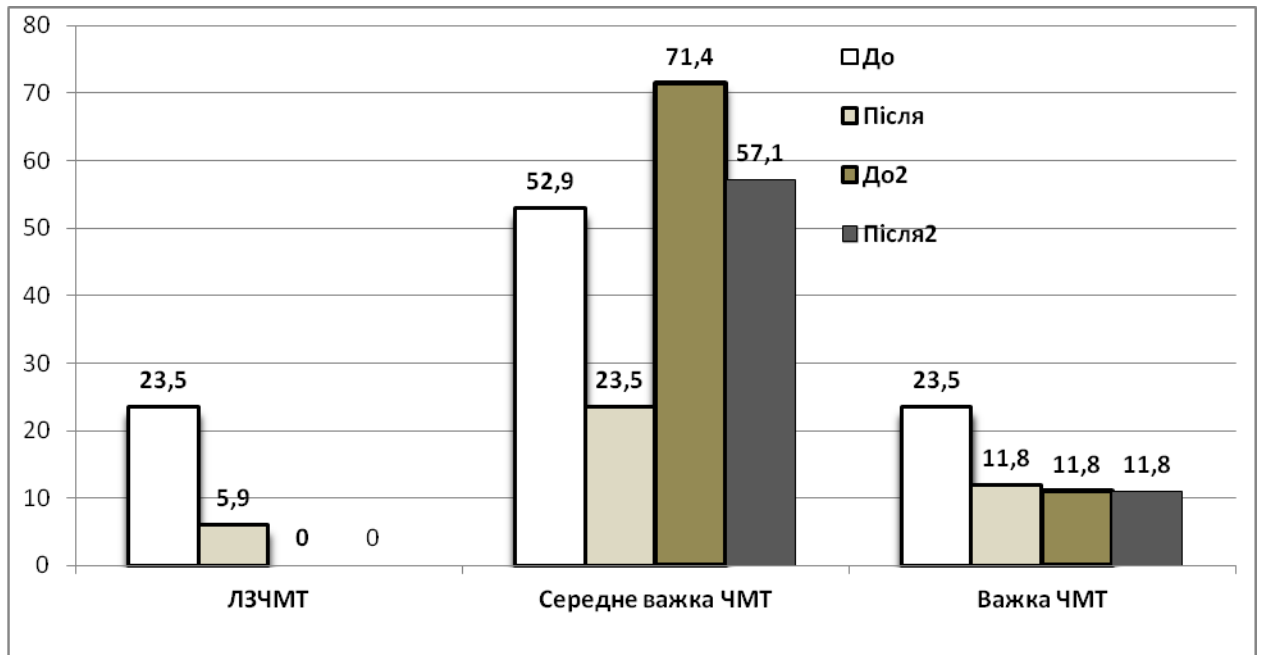


Рис. 5.6. Відносна наявність ВК до і після лікування у основній (перший та другий стовпчики) та контрольній групі (третій та четвертий стовпчики) залежно від тяжкості ЧМТ

По групах цей розподіл був наступним: основна – 15 (51,7%), контрольна – 4 (33,3%).

Таким чином, монотерапія базовим ПЕП – ВПК, відповідно до дизайну дослідження вірогідно впливає на біоелектрогенез мозку.

Відбувалося поліпшення стану в бік нормалізації у 9 (21,9%) обстежених. Причому в основній групі цей показник склав – 27,6%, ($p < 0,05$) проти контрольної – 8,3% ($p > 0,05$). Тобто, в основній групі – в 3,0 рази вище ($p < 0,05$) ніж в контрольній групі.

Легкі порушення біоелектрогенезу мозку проявлялися негрубою асиметрією індексу альфа-ритму, дифузним розподілом з порушенням зональності, рідкісним підвищенням тета- і дельта-ритмів, депресією амплітуди альфа-ритму до 15-20 мкВ при збереженні нормального індексу

або його підвищення до 100 мкВ, спотворення альфа-ритму дифузійної високочастотної низькоамплітудної (до 3-5 мкВ) активності при нормальній реактивній ЕЕГ. Відбувалася часткова редукція альфа-ритму та зниження його індексу до 40-50% із заміщенням його поліморфної повільної активністю або пласкою ЕЕГ, наявність дизритмії помірної амплітуди.

Таким чином, зареєстрована позитивна динаміка стану біоелектричної активності мозку в процесі лікування у вигляді нормалізації патологічної активності ($p < 0,05$) та поліпшення біоелектрогенезу ($p < 0,05$), особливо у основній групі, де було підібрано вищепозначена ПЕП-терапія в комбінації з адитивною терапією.

Відсутність патологічної активності мозку була пов'язана з початковим ВТ. Кореляція в основній групі була залежна від симпатичного напрямку ВТ, вона зникла при симпатикотонії в 72,7% ($p < 0,05$) випадків, в інших – відмічена ейтонія.

В залежності від тяжкості перенесеної ЧМТ в анамнезі жодних відповідностей поліпшення або нормалізації біоелектрогенезу мозку не відмічено. Можливо, це пов'язано зі ще не сформованим осередком епілептичної активності.

5.8. Стан психоемоційних розладів в процесі лікування

В процесі терапії комплексом запропонованих ліків, кількість пацієнтів з депресивними розладами за даними HADS зменшилася з 19 (46,3%) до 10 (24,4%), тобто в 1,9 разів ($p < 0,05$). В основній групі цей відсоток сягав 61,5% ($p < 0,05$) від усіх осіб, що скаржилися на депресивні переживання, у контрольній групі він склав – 33,3%.

Таким чином, можна стверджувати, що ВПК є адекватним протисудомним препаратом, спроможним благодійно впливати на стан емоційної сфери пацієнтів, яка є коморбідною для ПТЕ, а додаткове застосування адитивних ліків значно ($p < 0,05$) підвищує антидепресійний ефект.

Ліквідація депресії частіше відбувалася на тлі вихідної симпатикотонії (50,0%). Ці обставини можуть вказувати на симпатиколітичний ефект запропонованої терапії з одномоментним впливом на психоемоційну сферу, в тому числі депресивну симптоматику.

Тривожні симптоми в процесі лікування також редуцивалися у 6 пацієнтів, тобто в 2 рази, причому це відбувалося тільки в основній групі та переважно на тлі симпатикотонії (83,3%), що також підтверджує симпатиколітичний ефект та впливи на пов'язані з таким підвищенням тону ВНС коморбідними станами з паралельною ліквідацією ВК у 83,3% випадків.

5.9. Дослідження короткочасної і довготривалої пам'яті

Тестування короткочасної і довготривалої пам'яті за методикою А. Р. Лурія в процесі терапії реєструвало наростання кількості відповідей на представлені слова в усіх пред'явленнях.

Середні значення отриманих даних на всіх етапах пред'явлення слів були достовірно вище, ніж на початку дослідження. Максимальне відтворення слів досягалося в групах після третього пред'явлення ($7,9 \pm 1,1$; $7,0 \pm 1,2$ слів відповідно), причому вірогідно вище в основній підгрупі ($p < 0,05$), ніж на початку дослідження.

В контрольній підгрупі відбувалася тенденція до поліпшення результатів тестування (рис. 5.7).

Таким чином, отримані дані вказують на поліпшення стану короткочасної і довготривалої пам'яті, стійкості уваги в основній підгрупі у процесі комплексного застосування ВПК і ноотропних засобів з антиоксидантною властивістю, що позначається на відтворенні когнітивних функцій у пацієнтів з ПТЕ.

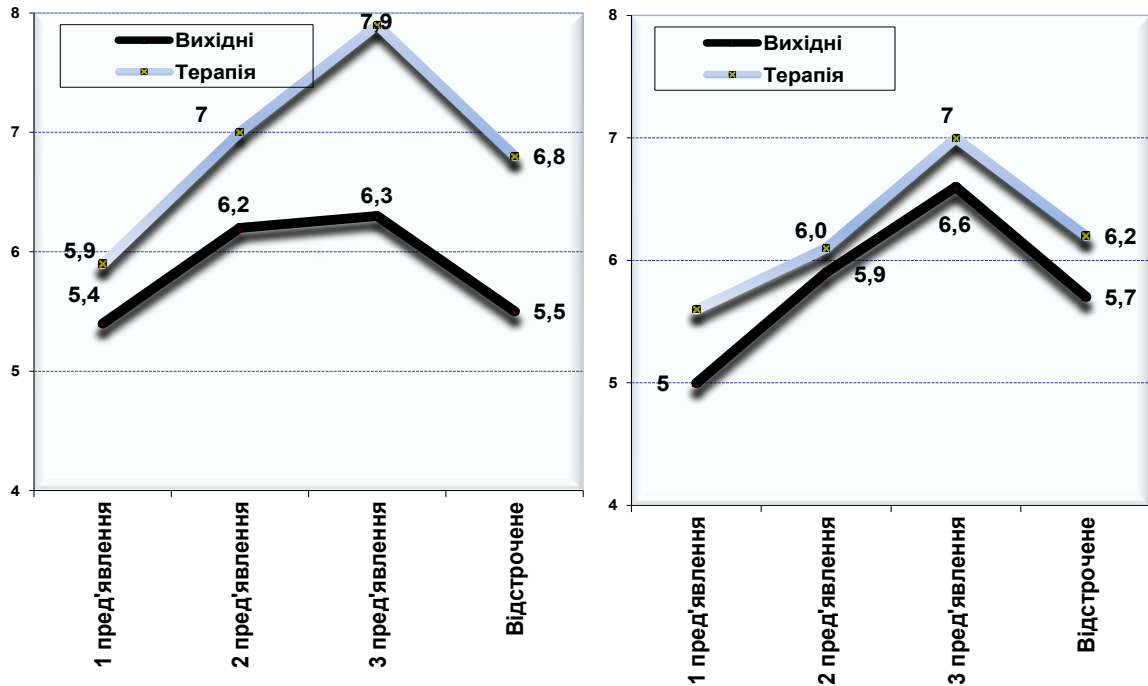


Рис. 5.7. Динаміка кількості запам'ятовування 10 слів в трьох пред'явленнях (короткотривала) і в відтермінованих пред'явленнях (довготривала пам'ять) у пацієнтів: основна (зліва), контрольна (справа) групи.

5.10. Ультразвукове дослідження церебрального кровотоку у осіб з ПТЕ після лікування

Отримано результати, які за даними середніх значень RI вказують на поліпшення забезпечення повноцінної перфузії головного мозку. Зниження індексу резистентності на 15,1% (праворуч), 13,2% (зліва).

В основній групі середні значення індексу резистентності знизилися на 13,9% (праворуч), 12,7% (зліва), $p < 0,05$. У контрольній групі зниження RI не носили вірогідного характеру (табл. 5.2).

Зниження RI при середній тяжкості перенесеної ЧМТ було більш вираженим (на 16,1% (праворуч) і 14,3% (зліва), а при тяжкій ЧМТ – на 12,2% і 8,3% відповідно).

Середні значення RI у осіб з ПТЕ в підгрупах до та після терапії

Групи	Група ПТЕ, n=41			
	До лікування		Після лікування	
	справа	зліва	справа	зліва
Основна	0,72±0,12	0,71±0,12	0,62±0,12*	0,62±0,10*
Контрольна	0,7±0,12	0,71±0,12	0,66±0,10	0,67±0,10

Після проведеної терапії пацієнтів з ПТЕ середні показники RI не досягали нормативних значень. Однак, в основній групі відзначався симпатиколітичний ефект: симпатичний розподіл ВТ давав максимальне зниження RI (16,5% справа, 15,6% зліва). При нормальному розподілі ВТ також відзначена тенденція до поліпшення церебральної гемодинаміки – зниження індексу резистентності судин на 14,2% справа і 11,9% зліва.

У контрольній підгрупі, RI при симпатикотонії практично не змінився.

При вивченні ЛШК в басейні ВСА після терапії зареєстровано максимальне поліпшення перфузії мозку внаслідок збільшення ЛШК. Максимальне збільшення середніх значень ЛШК зареєстровано в основній підгрупі з 38,9±4,9 до 52,6±4,9 м/с, зліва ($p<0,05$), 39,3±4,4 до 53,3±5,2 м/с, справа ($p<0,05$), в контрольній групі ці показники були менш значущими (рис. 5.8).

В основній підгрупі не дивлячись на різне спрямування ВТ відбувалося поліпшення швидкісних показників мозкового кровотоку, що вказує на гармонізуючий вплив запропонованого комплексного лікування.

Таким чином, інтегративні швидкісні показники RI, ЛШК вказують на особливості функціонування та регуляції серцево-судинної системи з урахуванням реології крові, еластичності судинної стінки, її діаметру, насосної функції міокарда, що багато в чому визначається роботою ВНС.

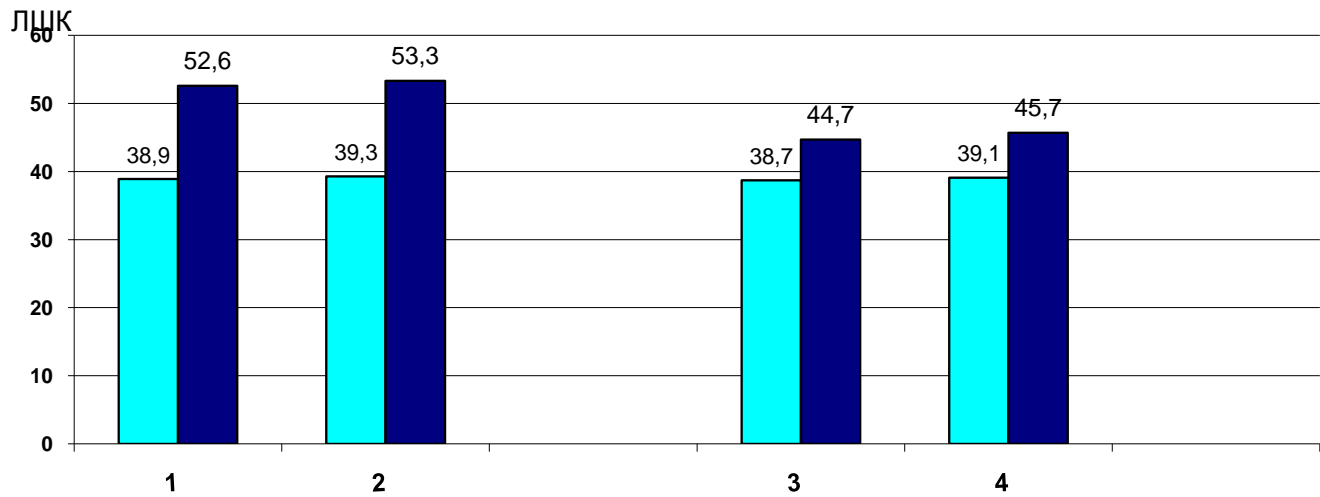


Рис.5.8 – Середні значення ЛШК до і після терапії: 1, 2 – основна група; 3, 4 – контроль. Світлі колонки – справа, темні – зліва

Отримані дані показують, що вегетативне регулювання значно впливає на гемодинаміку мозкового кровотоку – контролює механізми гомеостазу і гомеокінезу. RI можна розглядати як інтегративний показник нервово-рефлекторних процесів. При використанні вегетотропної терапії, регуляторних пептидів можна припускати, що гармонізуючі і симпатиколітичні ефекти пов'язані з функціонуванням ВНС, серцево-судинної системи, а також патофізіологічними механізмами розвитку і перебігу Е внаслідок перенесеної ЧМТ.

Навантажувальні проби через різноскерованість вегетативних характеристик не виявили певних закономірностей в швидкісних характеристиках церебральної гемодинаміки.

Висновки до розділу 5

У всього обстеженого контингенту на тлі антиконвульсантної терапії ВПК напади були відсутні за періодом спостережень – 24 тижні у 49 пацієнтів що склало 63,4% обстеженого контингенту пацієнтів. При застосуванні запропонованої адитивної терапії додатково до ВПК цей показник був вищим і склав 68,9% проти контролю – 50,0%.

Середня кількість нападів у всіх обстежених пацієнтів склала $1,42 \pm 0,5$ міс, проти $2,93 \pm 0,8$ міс до лікування. В основній групі ці значення були нижче – $1,19 \pm 0,2$ в міс. Кількість пацієнтів з припиненням нападів в основній та контрольній груп скоротилася – фокальних на: 77,8% та 50,0%; білатеральних на 54,5% та 50,0% відповідно.

Частота виникнення нападів в осіб у яких вони зберігалися в процесі лікування скоротилася до 1 в 3 міс (33,3%), $p < 0,05$, або до 1 в міс (66,7%)

В процесі терапії в основній групі напади були контрольовані у відповідності зі тяжкістю перенесеної ЧМТ: при ЛЗЧМТ – у 75,0%, середньої тяжкості – 76,2 ($p < 0,05$), при важкій – 25,0%.

Знизилась кількість скарг на цефалгії при використанні запропонованої терапії ($p < 0,05$). Аналогічні позитивні зміни стосувалися інших основних суб'єктивних переживань де переважали вегетативні дисфункції ($p < 0,05$).

При цьому збільшилася кількість осіб з симпто-парасимпатичною рівновагою з максимумом в основній групі – в 2 рази ($p < 0,05$). Кількість осіб з початковою симпатикотонією скоротилася з 55,2% до 27,6%, тобто в 2 рази ($p < 0,05$), що може вказувати на наявність симпатиколітичного ефекту.

Кількість випадків кризових станів скоротилася в основній підгрупі – в 2,2 рази ($p < 0,05$). При цьому на тлі симпатикотонії цей показник був максимальним.

В процесі лікування нормалізація біоелектрогенезу відбулася у 37,9% ($p < 0,05$) в основній групі, 16,7% – в контрольній групі. З урахуванням випадків нормального біоелектрогенезу ці показники склали 51,7% ($p < 0,05$) та 33,3% відповідно.

Дані значень RI та ЛШК вказують на поліпшення повноцінної перфузії в основній групі ($p < 0,05$), а також зниження вазоспазму, особливо на тлі симпатикотонії ($p < 0,05$).

Кількість осіб з депресивними симптомами за HADS скоротилася в основній групі на 61,5% ($p < 0,05$) проти 33,3% в контрольній групі.

Тривожні симптоми також редуцивалися в 2 рази, причому тільки в основній групі. Симпатиколітичний ефект підтверджується тим, що ліквідація симптомів тривоги та депресії відбувалася на тлі симпатикотонії (в 83,3% та 50,0% відповідно).

Вірогідно відтворювалися когнітивні функції у пацієнтів в тому числі поліпшення стану довготривалої та короткочасної пам'яті з ПТЕ при застосуванні запропонованої терапії ($p < 0,05$).

Результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Kapralan A.O., Andreeva T.O., Stoyanov O.M., Ostapenko I.O., Oliinyk S.M. Comorbid disorders in posttraumatic and post-success epilepsy. Possibilities of therapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11 (3): 113-120.

2. Стоянов О.М., Капталан А.О. Судомні прояви після ішемії мозку: збірник тез доп. Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю медичного інституту СДУ (15 листопада 2017 р.). Суми, 2017: 82-83.

3. Колеснік О.О., Капталан А.О., Мащенко С.С. Вегетативний супровід формування посттравматичної епілепсії. Перший крок в науку-2018: матеріали XV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (18-19 квітня 2018 р.). Вінниця: ВНМУ, 2018: 347.

4. Колеснік О.О., Капталан А.О., Добрава К.А. Можливості терапії дрижальних гіперкінезів при вегетативних і судинних дисфункція. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: тези доповідей наукової конференції студентів та молодих вчених (19 квітня 2018 р.). Одеса: ОНМедУ, 2018: 96-97.

5. Антоненко С.О., Стоянов О.М., Капталан А.О., Олійник С.М. Вегетативний супровід формування посттравматичної епілепсії. Тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України, присв. 120-річчю Одеської патофізіологічної школи (13-15 травня 2020 р.). Одеса, 2020: 284-285.

РОЗДІЛ 6.

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В основі дисертаційного дослідження лежать результати клініко-експериментального обстеження 41 молодих осіб з діагностованою ПТЕ. Дослідження проводилося на базі обласної клінічної лікарні м. Одеси, а також за умов гострого та хронічного досліду на 64 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г з дотриманням загальноприйнятих вимог щодо використання лабораторних тварин в експериментальних дослідженнях (Закон України від 21.02.2006, №3447-IV) і комісії з біоетики НДІ медицини транспорту протягом 2015-2020 рр.

Метою дослідження було на підставі клініко-експериментального вивчення патофізіологічних особливостей формування та перебігу посттравматичної епілепсії оптимізувати діагностику та розробити патогенетично мотивовану терапію.

При цьому були використані сучасні адекватні методи діагностики: клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, опитувальник для вияву ознак вегетативних змін та вивчення ВТ; апаратні методи діагностики – КТ-, МРТ-дослідження мозку; електрофізіологічні дослідження – ЕЕГ, ультразвукове сканування судин мозку, психометричне тестування; експериментальне дослідження локомоторики за тестом «Відкрите поле», оцінка когнітивного дефіциту за тестом Мориса, больові реакції за допомогою проби стиснення кінчика хвоста, емоційні розлади – за тестом з підвішуванням за хвіст, бальну оцінку інтенсивності судом за шкалою Rasine, а також статистичні методи.

Всі пацієнти отримували тривалу протисудомну терапію на основі вальпроєвої кислоти. Пацієнти були розподілені на дві групи в залежності від додаткової адитивної терапії – магнерот, послідовно: в/в, в/м, перорально – мексиприм, ендоназально 0,1% семакс. В основній групі (29 пацієнтів) вона призначалася згідно розробленого способу лікування ПТЕ, в контрольній (12

пацієнтів) – включала тільки ВПК. Всіх пацієнтів обстежували через 1, 3 та 6 місяців.

Відносно експериментального блоку досліджень критеріями відбору, окрім маси тіла, було обрано: стан тварини без ознак хвороби, активність поведінки, відсутність патологічних явищ з боку вовни, шкіри та слизових оболонок. Крім цього, щури початково були протестовані відповідно до шкали неврологічних порушень (McGraw, 1977) в модифікації Ohno K. et al. (1984). Щури перебували в стандартних умовах. Після нанесення ЧМТ, під наркозом стереотаксично вводилася аутокров в тімяно-скроневу ділянку обох півкуль мозку (див. розділ 2).

Введення мексиприму та семаксу починали з 1-ї години після відтворення ПТЕ. Експериментальне лікування тривало протягом 7 діб. мексиприм вводили дозою 200 мг/кг (внутрішньоочеревинно), а семакс вводили дозою 50 мг/кг ендоназально. Спостерігали за поведінковими корелятами симптоматичної Е щурів 5 груп. 1 групу становили інтактні щури. Тваринам експериментальних груп з відтворенням ПТЕ в/очер також було введено: 2 - фізіологічний розчин, 3 – мексиприм, 4 – семакс, 5 – сумісне введення мексиприму та семаксу.

Для подальшого вивчення формування ПТЕ, особливостей проявів в динаміці хронічних судом, через 1 місяць від відтворення ПТЕ сформовані 3 групи експериментальних тварин: 1 – без медикаментозної терапії; у 2 – тварини отримували ВПК; 3 – отримували протисудомну терапію і найбільш ефективну комбінацію (мексикор і семакс) в дозуваннях, протестованих в першому блоці експерименту.

Серед обстежених осіб переважали чоловіки (75,6%). Більшу частку пацієнтів склали особи які перенесли ЧМТ середнього ступеню тяжкості (73,2%). Час формування ПТЕ скорочувався у залежності від тяжкості ЧМТ в анамнезі: ЛЗЧМТ – $21,4 \pm 2,1$ міс; середнього ступеня тяжкості ЧМТ – $14,4 \pm 1,8$ міс ($p < 0,05$); важкої ЧМТ – $8,0 \pm 2,0$ міс ($p < 0,05$). Середня частота нападів склала $2,93 \pm 0,8$ міс.

Фокальні напади реєструвалися у 26 пацієнтів (63,4%); білатеральні – у 15 (36,6%). З них з фокальним початком – 11 (73,3%). Таким чином, наявність фокального компоненту досягала 90,2%, $p < 0,05$

При ЛЗЧМТ переважали білатеральні напади (83,3%, $p < 0,05$); при середньої тяжкості фокальні напади становили більшість – 68,3% ($p < 0,05$); при важкій ЧМТ реєструвалися фокальні напади з подальшою у 66,7% білатерізацією збудження нейронів мозку.

Зареєстровано поєднання декількох домінуючих синдромів в клінічній картині наслідків ЧМТ.

Синдром вегетативної дисфункції спостерігався у 87,8% випадків. Пароксизмальні автономні розлади відзначалися в 58,5% з переважанням симпатoadреналових проявів за типом ПА (58,3%). Також визначався ліквородінамічний (43,9%); вестибулярний (12,2%); церебрально-вогнищевий (36,6%); астеничний (34,1%), підкірковий (4,9%) синдроми.

За станом "вегетативного портрету" найчастіше реєструвалася симпатикотонія (56,1%, $p < 0,05$) з превалюванням фокальних пароксизмів ($p < 0,05$).

Провідний симптом – ГБ - клінічно носив вегетативно-судинний характер, що опосередковано вказувало на вазоспазм, який підсилювався додатковими, в тому числі больовими рефлекторними стимулами формування симптоматичної Е.

Скарги на зниження пам'яті та інші когнітивні розлади сягали 82,9%; психо-емоційні нашарування (60,9%) та пов'язані з ними порушення формули сну (56,0%).

На електроенцефалограмі в половині спостережень зареєстровані ознаки неспецифічного характеру (51,2%). У 73,2 % випадків був знижений індекс альфа-ритму, превалювала низькоамплітудна поліформна активність. Локальна вогнищева активність була зареєстрована у 15 (36,6%) пацієнтів. Були характерні комплекси "гостра-повільна хвиля", "пік-хвиля", регіональні гострі хвилі та їх уповільнення. Реєструвалися збіги клінічних проявів СЕ з

осередком підвищеної активності мозку в скроневої ділянці (57,1%), У випадках ЛЕ – співпадіння з лобовою локалізацією гіперактивності нейронів – 37.5%.

Наявність кризових станів переважно за типом ПА спостерігалася у 58,5% випадків, як коморбідні прояви СВД. ВК переважно розвивалися у осіб яки перенесли ЧМТ середнього ступеню тяжкості (58,3%, $r=0,51$, $p<0,05$).

Визначено, що на стан довготривалої та короткочасної пам'яті впливає ступінь перенесеної ЧМТ за анамнезом з мінімальним відтворенням слів при тяжкій ЧМТ (на $4,8\pm 0,3$ слова, $p<0,05$ та для короткочасної на $5,8\pm 0,6$ слова, $p<0,05$ для довготривалої пам'яті).

Коморбідні депресивні прояви частіше спостерігалися при фокальних та фокальних з подальшою генералізацією (94,7%, $p<0,05$). Депресивні симптоми прогресивно підвищувалися в залежності від тяжкості ЧМТ з максимумом випадків 83,3% при тяжкій травмі мозку ($p<0,05$).

В процесі терапії у всього обстеженого контингенту на тлі застосування ВПК в якості антиконвульсанту напади були відсутні за періодом спостережень – 24 тижні у 49 пацієнтів, що склало 63,4% обстеженого контингенту пацієнтів. При застосуванні запропонованої адитивної терапії додатково до ВПК цей показник був вищим і склав 68,9% проти контрольної групи – 50,0%.

Середня кількість нападів у всіх обстежених пацієнтів склала $1,42\pm 0,5$ міс, проти $2,93\pm 0,8$ міс до лікування. В основній групі ці значення були нижче – $1,19\pm 0,2$ в міс. Кількість пацієнтів з припиненням нападів в основній та контрольній групах скоротилася – фокальних на: 77,8% та 50,0%; білатеральних на 54,5% та 50,0% відповідно.

Частота виникнення нападів у осіб, у яких вони зберігалися в процесі лікування, скоротилася до 1 в 3 міс (33,3%), $p<0,05$, або до 1 в міс (66,7%)

В процесі терапії в основній групі напади були контрольовані у відповідності зі тяжкістю перенесеної ЧМТ: при ЛЗЧМТ – у 75,0%, середній тяжкості – 76,2 ($p<0,05$), при важкій – 25,0%.

Знизилась кількість скарг на цефалгії при використанні запропонованої терапії ($p < 0,05$). Аналогічні позитивні зміни стосувалися інших основних суб'єктивних переживань, де переважали вегетативні дисфункції ($p < 0,05$).

При цьому збільшилася кількість осіб з симпато-парасимпатичною рівновагою з максимумом в основній групі – в 2 рази ($p < 0,05$). Кількість осіб з початковою симпатикотонією скоротилася з 55,2% до 27,6%, тобто в 2 рази ($p < 0,05$), що може вказувати на наявність симпатиколітичного ефекту.

Кількість випадків кризових станів скоротилася в основній підгрупі – в 2,2 рази ($p < 0,05$). При цьому на тлі симпатикотонії цей показник був максимальним.

В процесі лікування нормалізація біоелектрогенезу відбулася у 37,9% ($p < 0,05$) в основній групі, 16,7% – в контрольній групі. З урахуванням випадків нормального біоелектрогенезу ці показники склали 51,7% ($p < 0,05$) та 33,3% відповідно.

Дані значень RI та ЛШК вказують на поліпшення повноцінної перфузії в основній групі ($p < 0,05$), а також зниження вазоспазму, особливо на тлі симпатикотонії ($p < 0,05$).

Кількість осіб з депресивними симптомами за HADS скоротилася в основній групі на 61,5% ($p < 0,05$) проти 33,3% в контрольній групі.

Тривожні симптоми також редукувалися удвічі, причому тільки в основній групі. Симпатиколітичний ефект підтверджується тим, що ліквідація симптомів тривоги та депресії відбувалася на тлі симпатикотонії (в 83,3% та 50,0% відповідно).

Вірогідно відтворювалися когнітивні функції у пацієнтів в тому числі поліпшення стану довготривалої та короткочасної пам'яті з ПТЕ при застосуванні запропонованої терапії ($p < 0,05$).

В першому блоці експерименту запроваджено оригінальну модель ПТЕ. Протягом 7 діб вивчали стан локомоторної активності, летальність, больові реакції, просторове навчання, пам'ять, депресивну симптоматику. Через 6 годин з моменту відтворення проявів симптоматичної епілепсії

внаслідок ЧМТ виникали порушення пози у 73,3% щурів. Через 12,0 годин втрата вертикального положення також мала місце у 11 щурів (73,3%), а летальний вихід спостерігався у 1 щура (6,7%). Через одну добу вертикальне положення зберігалось у 26,7% щурів, в той час як летальність складала 20,0%. Подальша динаміка була пов'язана із зменшенням числа тварин, які утримували вертикальне положення та зростанням показника летальності: наприкінці спостереження у вертикальному положенні знаходилось 20,0% щурів а летальність складала 26,7%. При застосуванні мексиприму через 6 годин вертикальне положення утримували 11 (91,7%) експериментальних тварин без випадків летальності, що суттєво відрізнялось від показників в групі з ПТЕ без фармакологічної корекції ($p < 0.05$). Через 12 годин вертикальне положення зберігалось у суттєво більшій кількості експериментальних тварин (83,3%, $p < 0.05$); через добу – 7 щурів (58,3%, $p < 0.05$), 1 щур загинув ($p < 0.05$); через 3 доби – у 50% щурів, що суттєво більше, ніж у групі без лікування ($p < 0.05$). Аналогічна ситуація зберігалась до 7-ї доби досліду ($p < 0.05$). На тлі застосування семаксу показники склали: через 6 годин – 50% ($p < 0,05$ відносно групи 2); через 12 годин – 41,7%; ($p < 0.05$, відносно групи 2); через 1 добу (20%), в подальшому показники були аналогічними з групою при застосуванні мексиприму, а летальність склала 8,3%, ($p < 0.05$ відносно групи 2), та 8,3% відповідно. При комбінованому застосуванні мексиприму та семаксу на 2 добу утримувалися 14 з 15 щурів (93,3%), що суттєво було більше, ніж відповідні показники в щурів з судомами без фармакологічної корекції і щурів з симптоматичними судомами, яким вводили препарати в обох випадках ($p < 0.05$). Всі щури були живі за таких умов досліду. На 7-й добі досліду 11 з 15 щурів (73,3%) були здатні утримувати позу на вертикальній площадці. При цьому летальність дорівнювала 13,3%. За цими двома показниками відзначалися суттєві розбіжності з усіма групами з відтвореною симптоматичною Е (у всіх випадках ($p < 0.05$)).

Вираженість больових реакцій на всіх етапах експерименту також була вірогідно краща у групі сумісного застосування препаратів. Через 24 годин з моменту відтворення симптоматичної Е у 6 з 15 щурів больові реакції були відсутні, у решти щурів у відповідь на защемлення хвоста спостерігалася вокалізація та незначні локомоції. Середня тяжкість больових реакцій склала $0,75 \pm 0,42$ бали, що було на 26% менше, ніж у щурів через 6 годину з початку досліду ($p < 0,05$). Окреме застосування мексиприму та семаксу не змінювало вираженість больових реакцій – вони залишалися на більш інтенсивному рівні порівняно з таким в групі 2, в той час як при комбінованому застосуванні препаратів 7 із 12 щурів демонстрували лише голосову реакцію на дії больового подразника – середня вираженість больових реакцій була вдвічі менше при порівнянні з таким показником з групами щурів, яким окремо вводили мексиприм та семакс ($p < 0,05$).

Наші подальші спостереження вираженості больових реакцій та вплив на цей показник у щурів з посттравматичним судомним синдромом мексиприму та семаксу виявив таку ж саму тенденцію, при якій максимальне зменшення больової реакції до 7-ї доби досліду реєструвалося в групі з комбінованим введенням вказаних двох препаратів.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що за умов сумісного застосування мексиприму та семаксу було зменшено як поведінкові порушення, летальність тварин, було як відновлено больову чутливість, так і попереджено прояви вазоспазму як складової частини пошкодження мозку при наявності вільної крові у порожнині черепа, що також є неодмінним патогенетичним елементом формування симптоматичної епілепсії.

Отримані результати вказують, що у гострому періоді ЧМТ та формування ПТЕ сумісне застосування мексиприму та семаксу викликає потенційований протективний ефект у відношенні до спричинених ПТЕ порушень поведінки, пози, больової чутливості та летальності тварин, а також попереджає формування вазоспазму.

Крім цього, використання антиоксиданту і пептидергічного препарату було ефективно щодо відновлення когнітивного дефіциту викликаного ПТЕ з максимумом при їх спільному застосуванні ($p < 0,05$) у вигляді скорочення часу просторового навчання і пам'яті в 2 рази. Це положення пояснюється тим, що виникає дисфункція гіпокампу, яка характерна для наслідків ЧМТ та формування ПТЕ, що може нормалізуватися при використанні перерахованих вище засобів з передбачуваним гальмуванням механізмів епілептогенезу.

Результати тесту підвішування за хвіст вказують на те, що на 7 добу експериментальні тварини демонстрували поліпшення результатів в двох кінцевих точках латентного періоду орієнтованої на втечу поведінки як у випадках першого епізоду, так і при повній адинамії при роздільному використанні антиоксидантної та пептидергічної терапії по відношенню до тварин, які не отримували терапію. В групі спільного застосування цих препаратів, досліджувані показники були максимально кращими ($p < 0,05$), що можна трактувати, як вірогідний проєктивний вплив запропонованих лікарських засобів щодо усунення депресії, як коморбідних станів пов'язаного з травмою мозку, а також формується судорожним синдромом у віддаленому періоду ЧМТ.

Після завершення першого етапу експерименту в гострому/підгострому періоді ЧМТ з формуванням негайних судом, у другому блоці виявлено, що у 58,9% щурів, що вижили судоми тривали протягом наступних тижнів до початку другого блоку. У 16 гризунів вони виникли після перерви через 2-3 тижні, що вказує на триваючий епілептогенез з формуванням хронічних судом властивих ПТЕ.

На момент початку другого блоку досліджень в перерахованих вище групах частота нападів середня частота нападів склала $2,03 \pm 0,11$ с, середня їх тривалість – $19,3 \pm 5,8$ с. Тривалість нападів перебувала в межах 5–35 с, середня тривалість – $19,3 \pm 5,8$ с.

На відміну від гострого періоду ЧМТ, в якому переважали фокальні напади (89,7%), до кінця 4 тижня кількість тварин з білатеральним тоніко-клонічними судомами зростає в 2,8 рази (на 28%), $p < 0,05$.

Решта 39 тварин через місяць після відтворення ПТЕ були розділені на 3 групи: без медикаментозної корекції; з використанням ПЕП, із застосуванням найбільш ефективної комбінації в першому блоці – мексиприму та семаксу.

Слід зазначити, що в групі застосування ВПК зареєстровано деякий позитивний вплив на когнітивний дефіцит розвивається внаслідок травм і гальмування триваючої епілептизації, що відображено в досліджених показниках, а також препарат запобігає когнітивного дефіциту від повторних ушкоджень пов'язаних з частими судомами.

Після проведеного курсового лікування протисудомними і адитивними препаратами (див. розділ 2) були досягнуті максимальні позитивні результати. При цьому максимальний контроль над судомами відзначений в цій групі у 58,8% ($p < 0,05$) з повною ліквідацією генералізованих нападів, а частота фокальних знизилася в 2,3 рази ($p < 0,01$). Зменшення коморбідної ПТЕ депресивної симптоматики зафіксовано в двох латентних періодах – в 2,5 рази ($p < 0,01$) і в 3,1 рази ($p < 0,01$) в порівнянні з групою без терапії, а також у 2 рази ($p < 0,05$) і в 2,5 рази ($p < 0,01$) в групі використання ВПК, що вказує на значні терапевтичні ефекти комбінованої терапії депресивних розладів. Середні значення вищеописаних латентних періодів наближалося до таких у інтактних тварин першого блоку експерименту ($134,1 \pm 19,5$ с і $241,5 \pm 22,7$ с, відповідно).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені теоретичне узагальнення та нові результати, що вирішують наукове завдання, суть якого полягає у вивченні патофізіологічних особливостей формування та перебігу посттравматичної епілепсії, оптимізації діагностики та розробки патогенетично мотивованої терапії в клініці та експерименті.

1. Середні строки формування ПТЕ у осіб працездатного віку (від 18 до 40 років) складали $14,3 \pm 1,4$ міс, однак в залежності від тяжкості травми мозку відбувається їх скорочення (ЛЗЧМТ – $21,4 \pm 2,1$ міс; середній ступінь тяжкості ЧМТ – $14,4 \pm 1,8$ міс ($p < 0,05$); тяжка ЧМТ $8,0 \pm 2,0$ міс ($p < 0,05$). При цьому превалює фокальний компонент нападів (90,2 %, $p < 0,05$). Коморбідні синдроми, як провідні також спостерігалися при більш тяжкої ЧМТ, в т.ч. когнітивний дефіцит (82,9 %, $p < 0,05$), депресивні симптоми (83,3 %, $p < 0,05$), особливо при наявності фокальних судом (94,7 %) з превалюванням скроневої локалізації патологічного процесу ($p < 0,05$) та на тлі переважання ваготонії (47,4 %, $p < 0,05$).

Вегетативні кризи спостерігалися за типом ПА і реєструвалися у осіб які перенесли ЧМТ середнього ступеню тяжкості (58,3 %, $r = 0,51$, $p < 0,05$). Цефалгічний синдром вегетативно-судинного характеру розвивався на тлі домінуючої симпатикотонії ($p < 0,05$).

Наявність у 87,8 % ($p < 0,05$) спостережень вегетативних дисфункцій можна розцінювати як коморбідний ПТЕ стан.

2. За умов оригінальної моделі ПТЕ у щурів в гострому періоду реєструються порушення пози, локомоторної активності, больової реакції, просторового навчання, пам'яті, депресивної симптоматики, наявними є негайні судоми порівняно з контролем ($p < 0,05$), Раннє лікування є максимально ефективним при сумісному застосуванні мексиприму та семаксу з потенційованим протективним ефектом протягом 7 діб у відношенні до спричинених ПТЕ порушень ($p < 0,05$), попереджає формування

вазоспазму зі зниженням летальності тварин ($p < 0,05$), когнітивного дефіциту (в 2 рази, $p < 0,05$), депресивних симптомів ($p < 0,05$).

3. У 58,9 % щурів, що вижили при відсутності терапії, судоми тривали протягом наступних трьох тижнів, а у 41,1 % тварин вони виникали через 2-3 тижні, що вказує на триваючий епілептогенез в умовах ефективної моделі ПТЕ. На відміну від гострого періоду ЧМТ, в якому реєструвалися різні пароксизми (89,7 %), до 4-го тижня кількість тварин з білатеральним тоніко-клонічними судомами з фокальним початком зросла в 2,8 рази (на 28 %, $p < 0,05$), що свідчить про формування в короткі терміни хронічних судом. Експериментальне застосування ВПК контролювало хронічні судоми у 41,7 % випадків (сумарна інтенсивність при їх збереженні знизилася з $2,7 \pm 1,0$ до $1,3 \pm 0,4$ балів, тобто в 2 рази), припиняло різні типи пароксизмів, а також їх трансформацію у генералізовані судоми.

4. Монотерапія ПТЕ препаратами вальпроєвої кислоти дозволяє контролювати різні типи нападів з одночасним позитивним впливом на розлади когнітивної, психоемоційної та вегетативної сфер, які залучені до посттравматичного епілептогенезу.

Застосування ВПК в комбінації зі ступеневою в/в, в/м, пероральною терапією етилметилгідроксиперідину сукцинатом та ендоназальне введення пептидних сполук попереджує формування ПТЕ в модельних умовах.

Застосування ВПК та вказаної адитивної терапії спричиняють протисудомну дію, при цьому комплексна терапія досягає контролю над пароксизмами ($p < 0,05$), знижує їх інтенсивність ($p < 0,05$) та трансформацію з вторинною генералізацією ($p < 0,05$), тобто благотійно впливає на епілептогенез, а також ліквідує коморбідні стани пацієнтів з ПТЕ.

5. Кількість осіб з початковою симпатикотонією скоротилася з 55,2 % до 27,6 % (в 2 рази, $p < 0,05$). Вірогідний вегетотропний ефект був характерним для призначення ВПК в якості монотерапії, при цьому контроль над судомами був максимальний при висхідній симпатикотонії як в основній (87,5 %, $p < 0,05$), так і контрольній (83,3 %, $p < 0,05$) групах. Скорочення

кількості ВК в 2,2 рази ($p < 0,05$), покращення повноцінної перфузії мозку ($p < 0,05$), а також зняття вазо спазму, за даними УЗДГ, в основній групі ($p < 0,05$) також відбувалося на тлі зниження симпатичного тону ВНС.

6. Оригінальна модель посттравматичної симптоматичної епілепсії відтворює негайні судоми та формує в короткі строки хронічні пароксизми. Епілептогенез, як патологічний процес, триває у віддаленому періоді ЧМТ у вигляді наявності хронічних судом та їх патоморфозу.

Враховуючи той факт, що вегетативні дисфункції домінують та впливають на патогенез ПТЕ, їх корекція, особливо симпатичного переважання тону, вірогідно скорочує прояви патологічних процесів у вигляді якісних та кількісних проявів посттравматичної симптоматичної епілепсії.

Раннє проведення патогенетично обґрунтованої терапії попереджає розвиток наслідків ЧМТ та формування ПТЕ з передбачуваним гальмуванням механізмів епілептогенезу, а також з вторинною генералізацією судом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У посттравматичному періоді доцільним є сумісне застосування ступеневої – в/в, в/м, та пероральної терапії етилметилгідроксиперідину сукцинатом та ендоназальне введення пептидних сполук, що попереджуватиме формування ПТЕ та летальний вихід у щурів із модельованою ПТЕ у гострому періоді ЧМТ з потенційованим протективним ефектом у відношенні до спричинених ПТЕ порушень поведінки, больової чутливості, виразності вазоспазму.

2. З урахуванням того, що вегетативні дисфункції впливають на епілептогенез та подальший розвиток ПТЕ, обґрунтованою є доцільність застосування антиепілептичних препаратів та адитивної терапії ПТЕ залежно від стану автономного тонусу, при цьому комбінація ВПК з етилметилгідроксиперідину сукцинатом та пептидними комплексами найбільш ефективна при симпатичному вегетативному тонусі.

3. Запропонований спосіб лікування ПТЕ, який додатково до контролю на нападами, впливу на їх частоту та вегетостабілізуючого ефекту позитивно впливає на психоемоційні, когнітивні та інші коморбідні розлади.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коновалов А.Н. Нейротравматология: Справочник/Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. – Изд. 2-е. Ростов н/Д: Феникс, 1999. – 344 с.
2. Волошина Н.П. Инициатива по изучению черепно–мозговой травмы./Н.П. Волошина, Л.А.Дзяк, И.С.Зозуля, И.Н.Карабань // Журнал The Lancet Neurology, Ukrainian Edition issue №7(40), – 2012, – р. 2 -3.
3. Вастьянов Р.С. Патогенетическое значение нарушения нейромедиаторной передачи при ЧМТ./Р.С. Вастьянов, А.Н. Стоянов, С.А.Антоненко, А.Р. Пулык // Вісник морської медицини. – 2016. – №3. – С. 113-121.
4. Кас Ю.В. Особливості закритої черепно-мозкової травми, зумовленої вибуховою хвилею, в учасників бойових дій на сході України/Ю. В.Кас, В.О. Коршняк, В.Т. Поліщук // Вісник наукових досліджень. – 2015. – №2. – С.41 – 44.
5. Коршняк В. О. Вплив вибухової хвилі на формування неврологічної симптоматики у хворих з бойовою черепно–мозковою травмою //Міжнародний неврологічний журнал. – 2016. – № 5(83). – С. 83 – 86.
6. Коршняк В.О. Гостра контузійна черепно–мозкова травма: патогенез, діагностика, лікування: [монографія] Харків: ФОП Лібуркіна Л.М., 2018., – 156 с.
7. Дмитренко Д.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика посттравматической эпилепсии у взрослых/Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, Е.С. Ряскова // Сибирское мед. обозрение, 2007. – Т. 43. – № 2. – С. 49-52.
8. Йошина Н.Н., Корсунская Л.Л. Эпидемиологические характеристики симптоматической эпилепсии у больных с посттравматическими кистозными образованиями головного мозга // Междунар. неврол. журн. -. 2014. – №5 (67) – С. 34-36

9. Мироненко Т.В., Борисенко В.В. Патопфизиология головной боли у пациентов в восстановительном и отдаленном периодах легкой черепно-мозговой травмы // *Международ. неврол. журн.* – 2011. – №5. – С. 20-24.
10. Маджидова Е.Н. Нейроиммунологические механизмы эпилепсии/Е.Н.Маджидова, Г.С.Рахимбаева, Р.Б.Азизова // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* – т. 6. – № 1. – 2014. – С 15-18.
11. Ярмухаметова М.Р. Посттравматические эпилептические приступы/М.Р.Ярмухаметова // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* – т. 2. – №3. – 2010. – С 34-38.
12. Gupta P. et al. Subtypes of post-traumatic epilepsy: Clinical, electrophysiologic, and imaging features. *J Neurotrauma.* 2014;31:1439–1443.
13. Miller M.A. et al. Apoe genetic associations with seizure development after severe traumatic brain injury. *Brain Inj.*2010;24:1468–1477.
14. Ferguson PL, Smith GM, Wannamaker BB, et al: A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. *Epilepsia* 2010; 51:891–898
15. Xu D, Miller SD, Koh S: Immune mechanisms in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci* 2013; 7:195
16. Ding K, Gupta PK, Diaz-Arrastia R. Epilepsy after Traumatic Brain Injury. In: Laskowitz D, Grant G, editors. *Translational Research in Traumatic Brain Injury.* Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor and Francis Group; 2016. Chapter 14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326716/>
17. Pitkänen A, Kemppainen S, Nodge-Ekane XE, Huusko N, Huttunen JK, Gröhn O, Immonen R, Sierra A, Bolkvadze T. Posttraumatic epilepsy – disease or comorbidity? *Epilepsy Behav.* 2014 Sep;38:19-24. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.01.013
18. Tsai ZR, Zhang HW, Tseng CH, Peng HC, Kok VC, Li GP, Hsiung CA, Hsu CY. Late-onset epilepsy and subsequent increased risk of dementia. *Aging (Albany NY).* 2021 Jan 10;13(3):3573-3587. doi: 10.18632/aging.202299.

19. Власов, П.Н. Эпилепсия у взрослых: гендерные коморбидные расстройства, применение вальпроатов/П. Н. Власов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 43-49.
20. Гиленко М.В. Коморбидность психических расстройств: история развития взглядов на проблему, определение, классификации (аналитический обзор)/М. В. Гиленко, В.В. Вандыш-Бубко // Рос. психиатр. журн. – 2011. – № 4. – С. 73-78
21. Вейн А.М, Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике 3-е изд. М.: МИА – 2007 – 228 с.
22. Левада О. А. Нейробиология депрессии: от анатомо-функциональных до молекулярных механизмов/ О. А. Левада // Архів психіатрії – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 76-82.
23. Кутько И.И. Депрессивные расстройства: иммунные и метаболические нарушения и их коррекция/И.И. Кутько, В.М. Фролов. Г.С. Рачкаускас // Новости медицины и фармации – № 11 (217). – 2007. – С. 7-8.
24. Гагара Д.А. Психические расстройства у детей с труднокурабельными формами эпилепсии как проявления насильственной нормализации электроэнцефалограммы (синдром Ландольта)/Д.А. Гагара, С.К. Евтушенко // Русский журнал детской неврологии – том 13, №4. – 2018 – С. 70-74.
25. Lin J.J., Mula M., Hermann B.P. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet*, 380 (2012), pp. 1180-1192
26. Helmstaedter C., Witt J. Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship?. *Seizure* 49 (2017) 83-89 <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017>
27. Park, S. P., Kwon, S. H. (2008). Cognitive effects of antiepileptic drugs. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 4(3), 99–106. <https://doi.org/10.3988/jcn.2008.4.3.99>
28. Voronkova K.V., Fedin A.I., Nikitin A.E., Zuev A.A., Pedyash N.V., Bochaeva D.M. Today's choice of antiepileptic therapy: stages and

recommendations. *Epilepsy and paroxysmal conditions*, 2019; 311:286. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.286-292

29. Карлов В.А. Лечение эпилепсии. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Под ред. В.А. Карлова. М.: Медицина, 2010. С. 631–59.

30. Вастьянов Р.С. Повреждения травматического и гипоксического генеза: общность патогенетических механизмов/Р.С. Вастьянов, А.Н. Стоянов, В.М. Демидов, Д.Б. Быльский, С.А. Антоненко, Н.В. Нескоромная, М.Ю. Сиволап, А.Р. Пулык // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2016. – Vol. 6, N 9. – P. 285-304

31. Аханов. Г.Ж. Клинико-эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы/Г.Ж. Аханов, Е.С. Утеулиев, Е.К. Дюсембеков, А.Н. Нурбакыт, Т.В. Попова // *Вестник КазНЖУ № 3-2018 Травматология и ортопедия*. – С. 113-116.

32. Бова А.А., Силиванович М.В. Ишемический инсульт стратегия ведения пациентов // *Военная медицина*. – 2015. – № 4. – С. 30-35

33. Сабилов Д.М., Росстальная А.Л., Махмудов М.А. Эпидемиологические особенности черепно-мозгового травматизма // *Вестник экстренной медицины*, 2019, том 12, №2 – С. 61-66

34. Andrabi SM, Sarmast AH, Kirmani AR, Bhat AR. Cranioplasty: indications, procedures, and outcome—an institutional experience. *Surgical neurology international*. 2017; 8: 91

35. Аханов Г.Ж., Дюсембеков Е.К., Нурбакыт А.Н. Клинико-эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы // *Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана»*. 2017. №2 (47)

36. Шанько Ю.Г., Сидорович Р.Р., Танин А.Л., Неделько А.Н., Журавлев В.А. Эпидемиология черепно-мозговой травмы в Республике Беларусь // *МНЖ №5 (91)*, 2017. – С. 31-37

37. Аханов Г.Ж. Сравнительный анализ особенности черепно-мозговой травмы, полученной в 1991 г. и в 2015 г. в г. Алматы/Г.Ж. Аханов, Е.С.

Утеулиев, Е.К. Дюсембеков, А.Н. Нурбакыт, Т.В. Попова // Вестник КазНЖУ №3-2018

38. Olesen J. Consensus document on European brain research/J. Olesen, M. Baker, T. Freud et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2006. – Vol. 77 (suppl. 1). – P. (11–149)

39. Педаченко Е.Г. Черепно–мозговая травма: современные принципы неотложной терапии./Е.Г.Педаченко, И.П. Шлапак, А.П. Гук, М.Н. Пилипенко. Учебно – методическое пособие; Киев, ЗАО «ВПОЛ», 2009 – С. 9 – 20

40. Audree Vendo A. Анестезиологическое обеспечение пациентов с черепно-мозговой травмой // Взято 20.06.2004. с web-сайта <http://www.rusanesth.com/Genan/cherepn.htm>.

41. Масалитин И.Н. Гендерные особенности черепно-мозговой травмы // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2017. №1 (57). – С. 45-48

42. Жилияев С.О. Порівняльний аналіз впливу корвітіну та ліпофлавоноу на показники енергетичного обміну у головному мозку щурів за моделлю тяжкої черепно-мозкової травми./С.О.Жилияев, С.Ю. Штриголь // Запорожский медицинский журнал № 2(77) 2013. – С. 21 – 24

43. Bramlett H.M. and Dietrich W. D. Патологическая физиология ишемического и травматического поражения мозга: сходство и различия // Медицина неотложных состояний 4(5) 2006 . С. 34-38

44. Carande-Kulis V, Stevens JA, Florence CS, et al: A cost-benefit analysis of three older adult fall prevention interventions. J Safety Res 52: 65-70, 2015. doi: 10.1016/j.jsr.2014.12.007

45. Колягин В.В. Этиология, классификации и лечение эпилепсии: пособие для врачей. – Иркутск: РИО ИГИУВА, 2010. – 40 с.

46. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology I.E Scheffer,S. Berkovic' G. Capovilla Epilepsia, 58(4):512–521, 2017. doi: 10.1111/epi.13709.

47. Хубиева, З.А. Сроки развития посттравматической эпилепсии/З.А. Хубиева, А.А. Стародубцев, А.И. Стародубцев // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. — 2013. — Том V. — С. 307

48. Софилканич Н.В., Орос М. М., Смоланка В.И., Луц В.В. Эпилепсия после ишемического инсульта: есть ли смысл назначать антиконвульсанты после первого приступа? // Международный неврологический журнал, no. 4 (82), 2016 – С. 32-36

49. Гуляев С.А. Особенности биохимических механизмов формирования возбуждения при симптоматической эпилепсии (обзор литературы) // Русский журнал детской неврологии, no. 1, 2011. – С. 31-38

50. Бурд Г.С. Международная классификация эпилепсии и основные направления ее лечения // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. — 1995. – Т.95. – № 3. – С.4-12.

51. Пивень Б.Н. Экзогенно-органические заболевания головного мозга – парадоксальная проблема клинической психиатрии/Б.В.Пивень // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3): 113-116 DOI: 10.17116/jnevro201711731113-116

52. Авакян Г.Н. Классификация эпилепсии международной противоициптической лиги: пересмотр и обновление 2017 года/Г.Н. Авакян, Д.В. Блинов, А.В. Лебедева, С.Г. Бурд, Г.Г. Авакян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния Том 9, № 1 (2017). – С. 208-232.

53. Haltiner A.M., Temkin N.R., Dikmen S.S. Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure. Arch Phys Med Rehabil 1997;(78):835—40.

54. Зайцев О.С. Ранние судорожные приступы и посттравматическая эпилепсия/О.С. Зайцев, О.А. Гриненко, Г.Г. Шагинян // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – № 4 (21), 2010. – С.20-24.

55. Савицкий И.В. Эндотелиальная дисфункция при посттравматической эпилепсии/И.В.Савицкий, А.А.Миронов, И.В. Мясковская/Jornal of Education, Health and Sport. – 2016; 6 (6) ; 245-252.

56. Алексеенко Ю.В. Посттравматическая эпилепсия: проблемы диагностики, лечения и профилактики/Ю.В.Алексеенко // Медицинские новости. – № 11, 2006. – С 25-28.

57. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Петриков С.С., Крылов В.В.. "Факторы вторичного ишемического повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме часть 1. Внутричерепные и внечерепные факторы вторичного повреждения мозга" Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь, no. 1, 2012, pp. 56-65.

58. Волохова Г.А. Интенсификация процессов липопероксидации и угнетения активности антирадикальных механизмов как однонаправленные механизмы повреждения мозга/Г.А.Волохова, А.Н.Стойнов, Р.С.Вастьянов // Ліки України. – № 5 (131)/2009. – С. 92-97.

59. Hertsev V. N., Stoyanov A. N., Bocherova T. I. Applied clinical and pathogenetic aspects of interdisciplinary cooperation in the diagnosis and treatment of concussion of brain. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7 (5):913-927.

60. Ding K, Gupta PK, Diaz-Arrastia R. Laskowitz D, Grant G, editors. Translational Research in Traumatic Brain Injury. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor and Francis Group; 2016. Chapter 14 : 234.

61. Курбанова С.А. Клинико-нейрофизиологические особенности симптоматической посттравматической эпилепсии Автореф.дисс... к.мед.н. – М., 2007. – 18 с.

62. Песочина Э.А. Значение наследственно-конституциональных факторов в формировании отдаленных последствий черепно-мозговой травмы Автореф. дисс. ... к.мед.н. – Харьков – 1989 – 23 с.

63. Гримайло В.Н. Особенности синдрома вегетативной дистонии у пациентов с посттравматической эпилепсией/В.Н.Гримайло, Т.А.Литовченко, Ю.В.Якубенко, Т.В.Маркова // Международный медицинский журнал. – №3, 2015. – С 32-35.

64. Бархатов М.В. Применение препарата Мексидол в комплексном лечении детей с посттравматической эпилепсией/М.В. Бархатов, А.В. Носырев, А.В. Дехтярь, М.Ю. Галактионова //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1 – С. 9-13.

65. Hervan S.T. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology*, 2002; 59 (Suppl. 10).

66. Antonawich F.J., Azmitia E.C., Kramer H.K., Strand F.L. Specificity versus redundancy of melanocortins in nerve regeneration // *Ann. NY Acad. Sci.*, 1994, v. 739, P. 60-73.

67. Неврология. Национальное руководство – Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И., Гехт А. Б. – М.: ГОЭТАР-Медиа- 2013 год – 1040 с.

68. Гарднер Говард Структура разума: теория множественного интеллекта : Пер. с англ. – М.: ООО "И.Д.Вильямс", 2007. – 512 с.

69. Магницкая К.Б. Эпилептогенез и патогенетическая терапия/Эпилепсия у детей: проблемы и решения. – Матер. межд. конф. – Волгоград, 2007. – С.6-13.

70. Патофизиология: руководство к практ. занятиям: Учебное пособие/под ред. В.В.Новицкого, О.И.Уразовой. – М., 2011. – 336 с.

71. Вастьянов Р.С. Функціональна перебудова та зміна локалізації коркових моторних нейронів в умовах хронічної епілептичної активності/Р.С.Вастьянов, О.А.Шандра // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – т. 15. – № 3. – С. 51-53.

72. Авакян Г.Н., Генералов В.О., Олейникова О.М. и др. Симптоматическая посттравматическая эпилепсия. Клиника, диагностика и лечение // Методические рекомендации. М. 2004. – 40 с.

73. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 568 с.

74. Генералов В.О., Мишнякова Л.П., Федин А.И. Влияние локализации очага эпилептической активности на сроки развития посттравматической

эпилепсии // Материалы X Всероссийского съезда неврологов. – Ярославль. 2006 – С. 535.

75. Fazel S. et al. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study // *The Lancet*. – 2013. – Т. 382. – №. 9905. – С. 1646-1654.

76. Feeney DM, Walker AE. The prediction of posttraumatic epilepsy. A mathematical approach. *Arch Neurol* 1979;36:8–12.

77. De Carolis P, D'Alessandro R, Ferrara R, et al. Late seizures in patients with internal carotid and middle cerebral artery occlusive disease following ischaemic events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1345–1347.

78. Faught E, Peters D, Bartolucci A, et al. Seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1989;39:1089–1093.

79. Willmore LJ, Sybert GW, Munson JB. Recurrent seizures induced by cortical iron injection: a model of post-traumatic epilepsy. *Ann Neurol* 1978;4:329–336.

80. Aisen P. Some Physicochemical Aspects of Iron Metabolism. In *Ciba Foundation Symposium (51st ed)*. New York: Elsevier, 1977:1–14.

81. 51. Карпов С.М. механизмы адаптации при черепно-мозговой травме у детей/С.М.Карпов // Практическая неврология и нейрореабилитация. – 2007. – №1. – С. 22-24.

82. Стоянов О.М. Дослідження впливу різних доз та шляхів введення солкосерілу на його активність у щурів із ЧМТ/О.М. Стоянов // Вестник неотложной и восстановительной медицины – т.9, №3, 2008. – С. 400-403.

83. Стоянов А.Н. Возможности интраназального введения лекарственных средств при патологии центральной нервной системы/А.Н. Стоянов, Г.А. Волохова, Р.С. Вастьянов // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2009. – №2. – С.37-39.

84. Стоянов А.Н. Вегетативные и сосудистые эффекты эндоназального электрофореза/А.Н. Стоянов, А.С. Сон, Г.А. Волохова // Укр. мед. альманах – 2010. – №4. – С. 136-138.

85. Вейн А.М. Лечение вегетативных дисфункций магне-В6/А.М.Вейн, А.Д.Соловьева., Е.С. Акарачкова // Лечение нервных болезней. – 2003, Том 4, №3 (11) – С. 20–22.
86. Стоянов А.Н. Состояние и коррекция дисфункций вегетативной системы на различных уровнях ее организации. – Дисс.... д.мед.н. Одесса, 2014. – 430 с.
87. Moroz V. M., Shandra A. A., Vastyanov R. S. et al. Physiology/ed. by V. M. Moroz, O. A. Shandra. – Vinnytsia : Novaknyha publ., 2011. – 888 p.
88. Donkelaar H. J. Clinical Neuroanatomy: Brain Circuitry and Its Disorders. — Springer, 2011. – 860 p.
89. Ретюнский К.Ю. Современные методы соматической интервенции в терапии нервно-психических расстройств/К.Ю.Ретюнский // Трудный пациент – № 2, 2009. – С. 23-27.
90. Айвазян С.О. Современные возможности лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей/С.О.Айвазян, Е.Г.Лукьянова, Ю.С.Ширяев // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014., Т.6. – № 1. – С. 34-42
91. Циркин Н. А., Цапок В.М. Нормальная физиология. – М.: Издательство «МИА». 2007 – 345 с.
92. Avoli M., D'Antuono M., Louvel J., Kohling R., Biagini G., Pumain R. Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro. Prog Neurobiol. 2002; 68 :167–207.
93. Kiernan J. A. Barr's The Human Nervous System: An Anatomical Viewpoint. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 427 p.
94. Пейпец Дж. Висцеральный мозг, его строение и связи // Ретикулярная формация мозга. М., 1962 – С. 520-532; Papez J. W. A proposed mechanism of emotion. 1937 // J Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 1995. – Vol. 7, N 1. – P. 103-112.
95. Encyclopedia of Neuroscience/Binder M. D., Hirokawa N. Windhorst U. (ed.). — Springer, 2009. — P. 1364-1365. — 4398 p.

96. Иваничев Г.А. Боль как интегративная функция организма. Рецепция и перцепция ноцицептивного потока // Альтернативная медицина. – 2006. – №2. – С.4-7.
97. The Human Hypothalamus: Basic and Clinical Aspects – Part II: Neuropathology of the Human Hypothalamus and Adjacent Brain Structures/ Swaab D. S. (ed.).— Elsevier, 2004. – 597 p.
98. Papez J. W. A proposed mechanism of emotion. 1937 // J Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 1995. – Vol. 7, N 1. – P. 103-112.
99. Lima D. R. History of Medicine. – Medsi, R. J., 2004. – 123 p.
100. Павленко А. Ю., Хижняк А. А. Болевой синдром: патофизиологические механизмы развития и методы воздействия на этапах оказания медицинской помощи // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 2. – С. 45-50.
101. Dostrovsky J. O. Role of thalamus in pain // Prog. Brain. Res. – 2000. Vol. 129. – P. 245–257.
102. Самосюк И. З., Самосюк Н. И. Основные принципы и методы применения физических факторов для лечения болевых синдромов у постинсультных пациентов // Практ. Ангіологія. – 2008. – № 5 (16). – С. 61–65.
103. Fisher R.S., Velasco A.L. Electrical brain stimulation for epilepsy. – Nature Reviews Neurology – 2014. 10; 261–270
104. Халилов И.А. Вторичный эпилептогенез в незрелом мозге: роль ГАМК /И.А.Халилов, Г.Ф.Ситдикова, Р.Н.Хазипов //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2014;114(4): 41-51
105. Физиология человека под редакцией В.М.Покровского, Г.Ф.Коротько. М.:МИА- 2003 – 656 с.
106. Дубенко Е.Г., Муратова Т.Н., Коваленко Д.П., Коваленко Л.И. Антипароксизмальные механизмы мозга и методы коррекции // «Международный неврологический журнал», N 6(84), 2016 – С. 120-124.

107. Шандра А.А, Копьева Н.В. Патологические механизмы спонтанной судорожной активност //Вісник психіатрії та психофармакотерапії, №2 (14), 2008 – С.7-17.

108. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Особенности современной терапии эпилепсии у детей. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014;6(4):83-84.

109. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии): Руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: «Мед. информ. агентство», 2010. – 408 с.

110. Липатова Л.В., Дубинина Е.Е., Алексеева Д.В., Капустина Т.В. Роль окислительного стресса в патогенезе эпилепсии // Сибирское медицинское обозрение, №. 1 (103), 2017. – С. 11-16

111. Bidmon H, Gorg B, Palomero-Gallagher N, Behne F, Lahl R, Pannek H, Speckmann E-J, Zilles K. Heat shock protein-27 is up-regulated in the temporal cortex of patients with epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:12:1549-1559.

112. Васенина Е.Е., Левин ОС. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013;3–4:41-46.

113. Самсонова Т.С. Коррекция показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у высокопродуктивных коров в условиях техногенеза // АПК России. – 2017. – №4(24) – С. 995-1001.

114. Lapouble E, Montecot C, Sevestre A, Pichon J. Phosphino-thricin induces epileptic activity via nitric oxide production through NMDA receptor activation in adult mice. *Brain Research*. 2002; 957(1):46-52. DOI:10.1016/S0006-8993(02)03597-7

115. Крижановский Г.Н, Никушкин Е.В, Браславский Е.В, Глебов Р.Н. Перекисное окисление липидов в очаге гиперактивности головного мозга крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.1980;89(1):14-16

116. Mori A, Hiramatsu M, Yokoi I. Posttraumatic epilepsy, free radicals and antioxidant therapy. In: *Free radicals in the brain. Aging, neurological and*

mental disorders. Parker L, Prilipko L, Christen Y.eds. Springer-Verlag, Berlin, NY, London, 1992:109-122. DOI:10.1007/978-3-642-77609-0_9

117. Reiss U. Comparison of cytoplasmic superoxide dismutase in liver, heart and brain of aging rats and mice/U.Reiss, D.Gershon // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1976. –Vol. 73. – Is. 2. – P. 255-262.

118. Xiao F, Chen D, Lu Y, Xiao Z, Guan LF, Yuan J, et al. Proteomic analysis of cerebrospinal fluid from patients with idiopathic temporal lobe epilepsy. *Brain Research* 2009; 1255: 180–9.

119. Никушкин Е.В., Бордюков М.М. Антиокислительная активность препаратов, применяемых в противосудорожной терапии. *Бюлл. эксперим. биологии и медицины.* 1993; 103;3: 254-256.

120. Niizuma K. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival/ K. Niizuma, H. Endo, P. H. Chan // *J. Neurochem.* – 2009. –Vol. 109, Suppl. 1. – P. 133–138.

121. Endres M. Ischemia and stroke/M. Endres, U. Dirnagl // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2002. – Vol. 513. – P. 455-473.

122. Doyle K. P. Mechanisms of ischemic brain damage/K. P. Doyle, R. P. Simon, M. P. Stenzel-Poore // *Neuropharmacol.* – 2008. –Vol. 55, N 3. – P. 310-318.

123. Ельский В. Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме/В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев. – Донецк : Изд-во «Новый мир», 2008. – 240 с.

124. Glutathione elevation and its protective role in acrolein- induced protein damage in synaptosomal membranes: relevance to brain lipid peroxidation in neurodegenerative disease/[C. B. Pocerich, A. L. Cardin, C. L. Racine et al.] // *Neurochem. Int.* – 2001. – Vol. 39, N 2. – P. 141-149.

125. Pellegrini-Giampietro D. E. Post-ischemic brain damage: the endocannabinoid system in the mechanisms of neuronal death/D. E. Pellegrini-Giampietro, G. Mannaioni, G. Bagetta // *FEBS J.* – 2009. – Vol. 276, N 1. – P. 2-12.

126. Niizuma K. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival/K. Niizuma, H. Endo, P. H. Chan // *J. Neurochem.* – 2009. – Vol. 109, Suppl. 1. – S. 133-138.

127. Akaike A. Pharmacological and physiological proprieties of serofendic acid, a novel neuroprotective substance isolated form fetal calf serum/A. Akaike, H. Katsuki, T. Kume // *Life Sci.* – 2003. – Vol. 74. – P. 263-269.

128. Пахомова В. А. Способ определения активности глутатионпероксидазы в биологических тканях/В. А. Пахомова, Г. Н. Крюкова, Н. П. Козлянина. – А.С. 922637 СССР, МКИ в G 01. Оpubл. 23.04.1982. Биол. ИиО №15. – 2 с.

129. Bramlett H. M. Патofизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходство и различия/H. M. Bramlett, W. D. Dietrich // *Медицина неотложных состояний.* – 2006. -№ 4 (5). – С. 32-34.

130. Болдырев А. А. Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге/А. А. Болдырев, М. Л. Куклей // *Нейрохимия.* – 1996. – Т. 13. – С. 25-29.

131. Волохова Г. А. Антиоксидантные эффекты Солкосерила при экспериментальной черепно-мозговой травме/Г. А. Волохова, А. Н. Стоянов, Р. С. Вастьянов // *Солкосерил.* – Донецк : Межд. неврол. журн. – 2008. – С.56-68.

132. Ерин А. Н. Свободнорадикальные механизмы в церебральных патологиях/А. Н. Ерин, Н. В. Гуляева, Е. В. Никушкин // *Бюлл. экспер. биол. мед.* – 1994, № 10. – С. 343-348.

133. Метод определения активности каталазы/М. А. Каролюк, Л. И. Иванова, Н. Т. Майорова, К. Е. Токарев // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16-18.

134. Behavioral, biochemical and histological studies in a model of pilocarpine-induced spontaneous recurrent seizures/J. Szyndlera, T. Wierzbawobrowicz, A. Skorzevska et al. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2005. – Vol.81. – P. 15–23.

135. Стоянов А. Н. Экспериментальное обоснование и дозозависимые эффекты терапии мексикором ишемического поражения мозга у крыс/А. Н. Стоянов, Р. С. Вастьянов, Е. А. Колесник, С. С. Мащенко, С. А. Антоненко // Український вісник психоневрології, 2019. том 27, випуск 4 (101) – С. 25-31.

136. Alvarez-Diaz A, Hilario E, de Cerio FG, et al. Hypoxic-ischemic injury in the immature brain-key vascular and cellular players. *Neonatology*. 2007;92(4):227–235. doi: 10.1159/000103741.

137. Каркашадзе Г.А. Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных/Г.А. Каркашадзе, А.В. Аникин, Е.П. Зимица, И.В. Давыдова, Х.М. Каримова, М.Э. Захарян, Л.С. Намазова-Барановат // Педиатрическая фармакология – /2016/ Том 13/ № 5 – С. 453-467.

138. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении «CONSILIUM MEDICUM»; ТОМ 8; № 8 – С. 80-87.

139. Topal N. B., Nakyemez B., Erdogan C. et al. MR imaging in the detection of diffuse axonal injury with mild traumatic brain injury // *Neurol. res.* aug. – 2008. – № 7 – P. 34-37.

140. Шай А.Н., Федулова М.В., Квачева Ю.Е., Шигеев С.В., and Ковалев А.В.. "Аспекты изучения диффузного аксонального повреждения: возможность использования структурных компонентов нервной ткани в качестве биомаркеров при его диагностике" *Лечебное дело*, no. 4, 2016, 96-100.

141. Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2019;18(2):19–27. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.

142. Черний В.И., Городник Г.А., Андропова И.А. Применение пентоксифиллина в комплексе интенсивной терапии острой церебральной

недостаточности различного генеза // Укр. хіміотерапевтичний журнал – № 1-2(22). – 2008 – С. 330- 333.

143. Федин А. И., Старых Е. В., Баранова О. А., Чеканов А. В., Торшин Д. В. Влияние эпилепсии в молодом возрасте на состояние сосудистого эндотелия. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (3): 014-018. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.014-018

144. Анацкая Л.Н., Гончарова Н.В., Северин И.Н., Гиль И.Г. Репаративная дисфункция сосудистого эндотелия в острейшем периоде лакунарных инфарктов мозга при церебральной микроангиопатии 9-я Международная конференция «Дисфункция эндотелия» Экспериментальные и клинические исследования – Витебск, 2016. С. 45-46.

145. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. "Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней" Казанский медицинский журнал, vol. 96, no. 4, 2015, pp. 659-665.

146. Гузева В.И., Охрим И.В., Касумов В.Р., Гузева О.В., Гузева В.В., Максимова Н.Е. Особенности симпто-матической эпилепсии и другие неврологические нарушения у детей с лиссэнцефалией. Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17 (1): 45–52.

147. Barber AA, Bernheim F. Lipid peroxidation its measurement occurrence and significance in animal tissues. *Advances in Gerontological Research*. 1967;2:355-403.

148. Lapouble E, Montecot C, Sevestre A, Pichon J. Phosphino-thricin induces epileptic activity via nitric oxide production through NMDA receptor activation in adult mice. *Brain Research*. 2002; 957(1):46-52. DOI:10.1016/S0006-8993(02)03597-7

149. Ben-Menachem E, Kyllerman M, Marklund S. Super- oxide dismutase and glutathione peroxidase function in progressive myoclonus epilepsies. *Epilepsy Res*. 2000;40(1):33-39. DOI:10.1016/S0920-1211(00)00096-6

150. Chen D, Lu Y, Yu W, Luo J, Xiao Z, Xiao F, Wang X. Clinical value of decreased superoxide dismutase1 in patients with epilepsy. *Seizure*. 2012; 21:508–511. DOI:10.1016/j.seizure.2012.05.003

151. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пиридоксин/Ген. дир. ОАО «Дальхимфарм» Ю. П. Швец. — Минздрав РФ, 2018. — 5 с.

152. David O. Kennedy. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy A Review // *Nutrients*. — 2016-01-28. — Т. 8, вып. 2. [doi:10.3390/nu8020068](https://doi.org/10.3390/nu8020068)

153. Ren, W. Pyridoxine 5'-phosphate oxidase is correlated with human breast invasive ductal carcinoma development:/W. Ren, W. Guan, J. Zhang [et al.] // *Aging* : журн. – 2019. – Vol. 11, no. 7. – P. 2151–2176. [doi:10.18632/aging.101908](https://doi.org/10.18632/aging.101908)

154. Опыт применения препарата магне В6 у больных эпилепсией С.У. Каменова, К.К.Кужыбаева, Б.Д.Айдоболова, А.М.Кондыбаева, Жарылгапова А.Ш., Акчурина Я.Е. Медицинский веб журнал SVS MEDICAL #236

155. Карлов В.А. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 2. Особенности лечения отдельных групп пациентов/В.А. Карлов, А.Б. Гехт, В.И. Гузева, Л.В. Липатова, С.Н. Базилевич, В.Р. Мкртчян // *Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*, 2016, №7. – С. 120-129. [doi: 10.17116/jnevro201611671120-129](https://doi.org/10.17116/jnevro201611671120-129)

156. Таранцева А.В. Эффективность препаратов на основе этилметилгидроксипиридина сукцината: обзор литературы и личный опыт/А.В.Таранцева // *Фарматека*. №5, 2018 – С 16-25. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/>

157. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // *Эксперим. клин. фармакология*. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35.

158. Власов А.П., Бунятян Н.Д., Быханова О.Н. и др. Восстановление детоксикационной способности организма при эндотоксикозе на основе антиоксидантной терапии // Клин. фармакол. и терапия. -2013. – №1. – С. 51-54.

159. Блинов Д.С., Сернов Л.Н., Балашов В.П. и др. Антиишемическая активность нового отечественногоантиоксиданта – производного 3-гидроксипиридина этоксидола // Бюлл. эксперим. биол. медицины. – 2011. – №11. – С. 514-517.

160. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Эксперим. клин. фармакология. – 2013. -Т.76, №5. – С. 37-47

161. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – №4. – С. 43-57

162. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12

163. Эрлих А.Д, Грацианский Н.А. Изучение доказательной базы использования препаратов, содержащих этилметилгидроксипиридина сукцинат, у пациентов с инсультом и его последствиями // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, vol. 10, no. 4, 2014, pp. 448-456

164. Воронина Т.А. Мексидол. Основные эффекты, механизм действия, применение. М 2003. – 231 с.

165. Угрюмов М.В. Традиционные и новые представления о патогенезе, диагностике и лечении нейродегенеративных заболеваний // Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты. Ред. М.В. Угрюмов. М.: Наука. 2010. С. 8-35.

166. Катунина Е.А.Антиоксидантная терапия в комплексном лечении болезни Паркинсона // Регулярные выпуски «РМЖ» №8 от 21.04.2010 - С. 468.

167. Соловьев Н.А., Вик. В.Я. Экспериментально-клиническое исследование действия Мексидола при некоторой патологии. Выяснение возможной локализации и механизма действия/Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1 – С. 45-48.

168. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. М., 2004. – 10 с.

169. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ/Под ред. В.П.Фисенко. М., 2000. – С. 138-146.

170. Bramlett H.M. Патология физиология ишемического и травматического поражения мозга: сходства и различия/H.M. Bramlett, W.D. Dietrich // Медицина неотложных состояний. – 2006. – №4 (5). – С. 32-34.

171. Gotz M.E., Kung G., Riederer P., Youdin M.B.H. Oxidative stress. Free radical production in neural degeneration. Pharmacol Ther 1994;63:37-122.; White P.F., Li S., Chiu J.W.// Anesth. Analg., 2001. – Vol. 92. – № 4. – P. 505-513

172. White P.F., Li S., Chiu J.W.// Anesth. Analg., 2001. – Vol. 92. – № 4. – P. 505-513.

173. Говорова Н.В. Окислительный стресс и его медикаментозная коррекция мексидолом при черепно-мозговой травме Н.В. Говорова Неотложная медицинская помощь, 2, 2013. – С. 36-40.

174. Сергиенко М.Е. Клинический опыт применения препарата Мексидол для коррекции астено-вегетативных нарушений у пациентов, перенесших легкую черепно-мозговую травму М.Е. Сергиенко // Фарматека № 19 — 2012. – С. 27-31.

175. Труханова И.Г. Опыт применения мексидола при оказании догоспитальной помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения и черепно-мозговой травмой И.Г.Труханова, А.В.Цыбин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2012, Приложение 1. – С. 118-121.

176. Радушкевич В.Л. Клиническая оценка препарата мексидол при лечении тяжелой черепно-мозговой травмы на этапах медицинской помощи В.Л. Радушкевич // Неотложная медицина 1/2012 – С. 29-32.

177. Игнатова А.В. Опыт применения мексидола в лечении сотрясения головного мозга и в позднем восстановительном периоде после тяжелых черепно-мозговых травм в амбулаторных условиях Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2012, Приложение 1 – С. 114-117.

178. Чуховина М.Л. Особенности диагностики и лечения посттравматического стрессового расстройства у лиц, перенесших легкую черепно-мозговую травму М.Л. Чухловина // Оригинальные статьи, Том III, № 1, 2011

179. Егоров А.В. Применение мексидола при лечении легкой закрытой черепно-мозговой травмы у больных с хроническими сосудистыми заболеваниями А.В. Егоров, И.Н. Пономарева Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1 – С. 183-185.

180. Стаховская Л.В. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА)/Л.В. Стаховская, Н.А. Шамалов, Д.Р. Хасанова, Е.В. Мельникова, А.С. Агафьина, К.В. Голиков // Журнал: неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2017;117(3): 55-65. DOI: 10.17116/jnevro20171173255-65.

181. Громова О.А. Опыт применения мексидола в неврологической практик/О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Л.В. Стаховская, Е.Г. Пепеляев, В.А. Семенов, А.Г. Назаренко //«Журнал неврологии и психиатрии» № 10, 2018. – С. 45-48.

182. Ижбульдина Г.И. Изменения системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического

инсульта на фоне нейропротективной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(3-2):31-37.

183. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А., Труфанов А.Г. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «Инсульт»). 2013;12:55-60.

184. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Чипова Д.Т. Оптимизация липидсодержащей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(2):42-45.

185. Ковальчук В.В. Особенности реабилитации пациентов после инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «Инсульт»). 2012;12:77-84

186. Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения Мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(4):49-52.

187. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(11):21-26.

188. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биол. наркологи. – 2001. – №1. – С. 2-12.

189. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горейнова И.И. Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии // Мат. научн.-практич. конф. по неврологии. – М., 2000. – С. 18.

190. Верещагин Н.В. Антиоксиданты в ангионеврологии/Н.В.Верещагин, М.М. Танашян., Т.Н.Федорова // АтмосферА. Нервные болезни 3:2004: 8-11.

191. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Эксперим. клин. фармакология. – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11.

192. Тактика ведения и дополнительные возможности терапии больных эпилепсией (пособие для врачей)/под ред. Гусева Е.И. – М., 2006 – 19 с.

193. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Семенов В.А., Рудаков К.В. Мексив 6 как результат фортификации этилметилгидроксипиридина сукцината магнием и пиридоксином: протеомные эффекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):38-44.

194. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В.. "Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина" Вестник Смоленской государственной медицинской академии, vol. 12, no. 3, 2013, pp. 56-66.

195. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. – М., 1995. – 272 с.

196. Маслова Н.Н. Патогенез и лечение симптоматической посттравматической эпилепсии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2003. – 46 с.

197. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Эксперим. клин. фармакология. – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11.

198. Стойко М.И., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. и соавт. Возможность применения вальпроата натрия, мексидола и их комбинации для лечения и профилактики вторично-генерализованных припадков при эпилепсии // Сб. тези. 2-го съезда Рос. науч. общ. фармакологов. – М., 2003. – С. 197.

199. Коротков А.Г. Применение препарата мексидол в комплексном лечении больных фармакорезистентной парциальной эпилепсией. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006;(suppl 1):34-36.

200. Воронина Т. А., Иванова Е. А. Применение препарата Мексидол в комплексном лечении больных фармакорезистентной парциальной эпилепсией // Журнал: Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(4): 115-124. DOI: 10.17116/jnevro2019119041115.

201. Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Олейникова О.М., Воронина Т.А., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. Возможности применения вальпроатов и антиоксиданта при вторично-генерализованных приступах. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011;3(2):34-44.

202. Литвинович Е.Ф. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность антиоксиданта мексидола в комбинированной патогенетической терапии больных с фокальной эпилепсией. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006;(suppl 1):45-47.

203. Савенков А.А., Бадалян О.Л., Авакян Г.Н. Применение ноотропов и антиоксидантов в комплексной терапии симптоматической посттравматической эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(6):26-34.

204. Курасов Е.С., Ремизевич Р.С. Влияние мексидола в сочетании с терапией антидепрессантами на нарушения сна при паническом расстройстве у лиц молодого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(2):33-38.

205. Регуляторные пептиды Н.Г. Левицкая, А.А. Каменский // Природа. – №10, 2003 – С.

206. Kanunnikova N.P. Neuroprotective properties of neuropeptides Journal of the Grodno State Medical University 15(5):492-498.

207. Харланова Н.Г., Ломов Ю.М., Бардахчян Э.А. Роль регуляторных пептидов в механизмах повреждения центральной нервной системы при

эндотоксемии // Успехи современного естествознания. – 2002. – № 2. – С. 44-50.

208. Хомутов А.Е., Пурсанов К.А., Перепелюк З.В. Регуляторные пептиды. Учебно-методическое пособие. Н. Новгород: Изд-во ННГУ – 2014. – 73 с.

209. Канунникова Н.П. Метаболическая коррекция ишемических повреждений ткани мозга (Russian) Paperback – Lambert, 2015 – 188 с.

210. Стоянов А.Н. Пептидергические средства/Интегративна Антропология- 2016. – № 1 – С. 55-62.

211. Стоянов А. Н. Особенности развития обонятельного анализатора с позиций эволюционной вегетологии/А. Н. Стоянов // Интегративна антропология. – 2008. – № 1. – С. 29–33.

212. Bashun NZ, Doroshenko EM, Raduta EF, Balash ZI, Kanunnikova NP, Gurinovich VP, Moiseenok AG. The effect of the glycyl-proline dipeptide on the metabolism of neuroactive amino acids and indices of energy turnover in the neocortex of rats after experimental brain ischemia. *Neurochemical J.* 2013;7(1):39-44.

213. Стоянов А. Н. Эволюция обонятельного анализатора как основы вегетативного функционирования/А. Н. Стоянов // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 19–22.

214. Иванова Н.Е. Результаты применения препарата семакс при когнитивных нарушениях в остром периоде ишемического инсульта и при хронической ишемии мозга "Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия" №2. – С. 23-25

215. Канунникова Н.П. Нейропротекторные свойства нейропептидов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета, no. 5, 2017, pp. 492-498.

216. Захаров В.В., Дроздова Е.А. Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой" Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, no. 4, 2013, pp. 88-93.

217. Суханов А. В. "Опыт применения препарата "Семакс" в терапии когнитивных нарушений у лиц молодого возраста, перенесших повторные закрытые черепно-мозговые травмы" Астраханский медицинский журнал, vol. 14, no. 1, 2019. 70-78.

218. Полякова А.В. Нейропротективная терапия вне терапевтического окна: возможности семакса/А.В. Полякова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2014. – № 5. – С. 54-59.

219. Прокопенко С. В. Коррекция когнитивных нарушений у больных, перенесших черепно-мозговую травму/С. В. Прокопенко, Е. Ю. Можейко, Е. М. Зубрицкая, А. Ф. Безденежных // Consilium Medicum. – 2017.- Т. 19, № 2-1. – С. 64-69.

220. Гусев Е.И.Эффективность семакса при лечении больных на разных стадиях ишемического инсульта/Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, Е.В. Костенко, Л.В. Петрова, С.Н. Бобырёва Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(3): 61-68. DOI: 10.17116/jnevro 20181183261-68

221. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC, Rahlfs VW, Doppler E, Meier D, Moessler H, Guekht A. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016;47(1):151-159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009416>

222. Cook DJ, Nguyen C, Chun HN, Llorente L, Chiu AS, Machnicki M, Zarebinski TI, Carmichael ST. Hydrogel-delivered brain-derived neurotrophic factor promotes tissue repair and recovery after stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2016;1:1-16. <https://doi.org/10.1177/0271678X16649964>

223. Одгаева А. В. Влияние регуляторного пептида семакса на H₂O₂-индуцированные повреждения клеточных мембран животных: Автореф. ... канд. биолог. наук, 2009 – 142 с.

224. Глоба О.В., Кузенкова Л.М., Горюнова А.В., Маслова О.И. Ноотропные препараты – нейропептиды в лечении неврологических

расстройств у детей // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 4. – С 45-47.

225. Uchakin P.N., Tobin B.W., Smith S.M., Uchakina O.N. Alterations in aminoacids metabolisms in human immunocytes subjected to microgravity analog. // The FASEB Journal, Vol.20, No.5, – 2006, A1055.

226. Самотруева М. А., Ясенявская А. Л., Мясоедов Н. Ф., Андреева Л. А.. "Модифицирующее влияние семакса на уровень интерлейкина-1β при стресс-индуцированных состояниях" Иммунология, vol. 40, no. 3, 2019, pp. 5-9. doi:10.24411/0206-4952-2019-13001.

227. Сидорова С.А., Тевс Д.С., Злотникова А.Е. Алгоритм терапевтического ведения больных в остром периоде ишемического инсульта // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 4. – С. 84-85.

228. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А. и др. Медикаментозная поддержка реабилитационного процесса при острых нарушениях мозгового кровообращения. Consilium Medicum. 2016; 18 (2.1): 20–24.

229. Антипенко Е. А. Хроническая ишемия головного мозга: терапевтические подходы с учетом состояния адаптационных процессов Дисс. доктора мед. наук -, 2010 – 273 с.

230. Волохова Г. А. Оптимизация комплексного лечения травматического повреждения мозга в эксперименте/Г. А. Волохова, А. Н. Стоянов // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 4 (20). – С. 49–55.

231. Сон А.С. Дослідження впливу різних доз та шляхів введення солкосерилу на його активність у щурів із черепно-мозковою травмою/А. С. Сон, О. М. Стоянов, Г. О. Волохова // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 400–403.

232. Волохова Г. А. Влияние солкосерила на вызванные черепно-мозговой травмой электрографические изменения и поведение крыс/Г.А.

Волохова, А.Н. Стоянов // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 51–57.

233. Казенных Т.В., Бохан Н.А. Фармакотерапия и психотерапевтическая коррекция в комплексной терапии больных эпилепсией с психическими расстройствами // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 34-36.

234. Суханов А В. Опыт применения препарата "Семакс" в терапии когнитивных нарушений у лиц молодого возраста, перенесших повторные закрытые черепно-мозговые травмы" Астраханский медицинский журнал, vol. 14, no. 1, 2019, pp. 70-78.

235. Студеникин В.М. Эпилепсия в детском возрасте // Лечащий врач – № 6, 2015. – С. 18-20.

236. Авакян Г.Н. Анисимова А.В., Бадалян О.Л. и др. Тактика ведения и дополнительные возможности терапии больных эпилепсией. Методические рекомендации. М. 2006; 27 с.

237. Карлов В.А. с соавт. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. М. 2010; 720 с.

238. Бадалян О.Л., Савенков А.А., Авакян Г.Н., Юцкова Е.В. Возможности применения ноотропных препаратов в комплексном лечении эпилепсии" Эпилепсия и пароксизмальные состояния, vol. 5, no. 2, 2013, pp. 24-30.

239. Евтушенко С.К. Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии у детей // Межд. неврологический журнал. №6, 2012. – С. 15-26.

240. Литовченко Т.А. Причины развития резистентной эпилепсии и основные принципы ее лечения № 83 ноябрь – Общепсихиатрический номер 2015. – С. 3-4

241. Цымбалюк В.И., Кочин О.В. Экспериментальное моделирование черепно-мозговой травмы. Ukrainian Neurosurgical Journal, no. 2, 2008, pp. 10-12.

242. Романова Г. А., Шакова Ф. М., Парфёнов А. Л. Моделирование черепно-мозговой травмы // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015. Т. 59. № 2. С. 112–115.

243. Корсаков С.А. Биомеханика ударного взаимодействия травмирующего предмета и человека // Медицинская экспертиза и право. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 10–12.

244. Караваяев А.С., Копысов С.П. Математическое моделирование ударного воздействия на голову при черепно-мозговых травмах // Российский журнал биомеханики. 2018. Т. 22, № 2: 178–195.

245. Mazarati A., Sankar R. Common Mechanisms Underlying Epileptogenesis and the Comorbidities of Epilepsy Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 Jul; 6(7): a022798

246. Volk H. A., Matiasek L. A., Luján Feliu-Pascual A., Platt S. R., Chandler K. E. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. Vet J. 2008; 176: 310.

247. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Research Council, National Academy Press, 2011. P. 2-3.

248. Mazarati A. Is Posttraumatic Epilepsy the Best Model of Posttraumatic Epilepsy? Epilepsy Curr. 2006 Nov; 6(6): 213–214.

249. Hudak A.M., Trivedi K., Harper C. et al. Evaluation of seizure-like episodes in survivors of moderate and severe traumatic brain injury. J Head Trauma Rehabil 2004;(19):290—5.

250. Борисенко О.А. Пароксизмальные состояния при заболевании внутренних органов/О.А.Борисенко, Т.А.Зайцева, А.Н.Стоянов, Е.А.Колесник // Journal of Education, Health and Sport/– 2017 : 7 (1): 437-448.

251. Гриненко О.Г. Диагностика и лечение посттравматической эпилепсии/О.А. Гриненко, О.С. Зайцев, Л.Б. Окнина, С.В. Ураков, А.Л. Головтеев, А.А. Потапов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика – №3, 2011. – С. 13-17.

252. Кутько И.И. Депрессивные расстройства: иммунные и метаболические нарушения и их коррекция/И.И.Кутько, В.М.Фролов. Г.С.Рачкаускас // Новости медицины и фармации – № 11 (217). – 2007. – С. 7-8.
253. Мар'енко Л.Б. Вплив коморбідних станів на патоморфоз епілепсії/Л.Б.Мар'енко // Український вісник психоневрології. т. 22, вип. 3(80) – С. 146-150.
254. Литовченко Т.А. Депрессия и эпилепсия/Т.А.Литовченко, Б.В.Михайлов // НейроNews. – №3, 2008. – С. 45-50.
255. Стоянов О.М. Нейровегетативні розлади в клініці посттравматичної епілепсії/О.М.Стоянов, Т.М.Муратова, О.О.Колесник, С.М.Олійник // Укр. вісник психоневрології. – т. 25, вип.1, 2017. – С. 108-111.
256. Вейн А.М, Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике 3-е изд. М.: МИА – 2007 – 228 с.
257. Левада О. А. Нейробиология депрессии: от анатомо-функциональных до молекулярных механизмов/ О. А. Левада // Архів психіатрії – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 76-82.
258. Гагара Д.А. Психические расстройства у детей с труднокурабельными формами эпилепсии как проявления насильственной нормализации электроэнцефалограммы (синдром Ландольта)/Д.А. Гагара, С.К. Евтушенко // Русский журнал детской неврологии – том 13, №4. – 2018 – С. 70-74.
259. Калинин В.В. Когнитивные нарушения при эпилепсии/В.В.Калинин, Е.В.Железнова, А.А.Земляная // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; 1 (Приложение Эпилепсия):64-70.
260. Hermann B, Seidenberg M, Lee EJ et al. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. J Int Neuropsychol Soc. 2007 :13(1):12—20.
261. Котов А. С., Белова Ю. А. Посттравматическая эпилепсия: теория и практика. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2010;110(3-2):48-51.

262. Savitskiy I. V., Myronov A. A., Miastkovskaja I. V. Эндотелиальные дисфункции при посттравматической эпилепсии=Endothelial dysfunction in post-traumatic epilepsy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(6):245-252.

263. Antonenko S.A. Main mechanisms and features of epileptogenesis of post-traumatic epilepsy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(10):346-357.

264. Shear DA, Lu XC, Bombard MC, Pedersen R, Chen Z, Davis A, Tortella FC. Longitudinal characterization of motor and cognitive deficits in a model of penetrating ballistic-like brain injury *J Neurotrauma* 2010;27:1911–1923.

265. Shear DA, Lu XC, Pedersen R, Wei G, Chen Z, Davis A, Yao C, Dave J, Tortella FC. Severity profile of penetrating ballistic-like brain injury on neurofunctional outcome, blood-brain barrier permeability, and brain edema formation. *J Neurotrauma* 2011;28:2185–2195.

266. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic *seizure*. *Epilepsia* 2010;51:671–675.

267. Mckee A.C., Daneshvar D.H. The neuropathology of traumatic brain injury *Handb Clin Neurol*. 2015; 127: 45–66.

268. Kendirli M., Rose D., Bertram E. A model of posttraumatic epilepsy after penetrating brain injuries: Effect of lesion size and metal fragments. *Epilepsia* 2014. Volume 55, Issue 12 p. 1969-1977 – <https://doi.org/10.1111/epi.12854>

269. Белошицкий В. В. Принципы моделирования черепно-мозговой травмы в эксперименте/В. В. Белошицкий // Український нейрохірургічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 9-15.

270. Дерюгина А.В. Экспериментальное исследование влияния Мексикора на показатели перекисного окисления липидов и двигательную функцию при черепно- мозговой травме у крыс/А.В.Дерюгина, А.В.Шумилова, Е.С.Филиппенко // Биомедицина №3, 2016. – С. 43-48.

271. Шевченко А.В. Роль стресса в развитии когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга (клинико-экспериментальное исследование) Дисс. ... канд. мед. наук – Томск – 2018 – 122 с.

272. Горина Я.В. Восьмирукавный радиальный лабиринт как инструмент для оценки пространственного обучения и памяти у мышей/Я.В. Горина, О.Л. Лопатина, Ю.К. Комлева, А.М. Иптышев, А.М. Польшников, А.Б. Салмина // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 5. С. 46-52.

273. Нотова С.В., Казакова Т.В., Маршинская О.В. Современные методы и оборудование для оценки поведения лабораторных животных (обзор)" Животноводство и кормопроизводство, vol. 101, no. 1, 2018, pp. 106-115.

274. Голибродо В.А. Исследование когнитивных способностей лабораторных мышей с использованием генетических моделей: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2014. 27 с.

275. Charney, D.S. Psychobiological Mechanisms of Resilience and Vulnerability: Implications for Successful Adaptation to Extreme Stress/Charney D.S. // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol.161. – P. 195-216.

276. Медико-биологическая оценка безопасности наноматериалов: метод. указания. М., Изд-во стандартов, 2010. 122 с.

277. Ennaceur A., Chazot P. Preclinical animal anxiety research – flaws and prejudices // *Pharmacology Research and Perspectives*. 2016. 4(2). P. 223-232.

278. Change of Elemental Composition in Muscular Tissue and Hair under Food Stress // S.V. Notova, A.H. Duskaeva, S.A. Miroshnikov, G.K. Duskaev, E.A. Sizova // *Biosciences Biotechnology Research Asia*. 2015. 12. P. 25-31.

279. Моделирование обсессивно-компульсивного и аддиктивного игрового поведения у крыс введением фенамина в тесте закапывания шариков/П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев, Н.Д. Якушина, А.Г. Пшеничная, Е.Р. Бычков // *Наркология*. 2017. Т. 16. № 1(181). С. 32-38.

280. Yan H-C., Cao X., Das M., X-H. Zhu, T-M. Gao. 2010. «Behavioral animal models of depression» *Neurosci Bull* August 1, 2010, 26(4): 327—337.

281. Can A., Dao T., Terrillion C.E, Piantadosi C., Bhat S. The Tail Suspension Test. *J Screw Exp*. 2012; (59): 3769. doi: 10.3791/3769

282. Doron, R., et al. Anxiolytic effects of a novel herbal treatment in mice models of anxiety. *Life sciences*.. (2012) 90, 995-1000.

283. Translational Research in Traumatic Brain Injury. Laskowitz D, Grant G, editors: CRC Press/Taylor and Francis Group; 2016. (30): 3234.

284. Mosini A.C., Calió M.L., Foresti M.L., Valeriano R.P.S. Modeling of post-traumatic epilepsy and experimental research aimed at its prevention. *Braz J Med Biol Res* vol.54 no.2 Ribeirão Preto 2021 Epub Dec 18, 2020 <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x202010656>

285. Кащенко О.А., Денисенко О.В., Волохова Г.О., Шандра О.А. Посттравматична епілепсія // *Досягнення біології та медицини* – № 1, 2018. – С. 51-60.

286. Kharatishvili I., Pitkanen A. Post-traumatic epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.* 2010. Vol. 2 (23). P. 183–188.

287. Weight Drop Injury Model; in *Animal Models of Acute Neurological Injuries*/C. Marmarou et al.; ed. C. Zao, X. Xiao-Ming, J. Zhang. Humana Press. 2009. P. 393–407.

288. Brodie M.J., Barry S.J.E., Vamagous G.A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 1548-1554.

289. Марьенко Л.Б. Терапевтический патоморфоз эпилепсии в свете результатов лечения препаратами разных поколений/Л.Б.Марьенко // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – Спецвыпуск. – 2014;114(4): 18-22.

290. Бурчинский С.Г. Выбор антиконвульсанта в стратегии монотерапии эпилепсии/С.Г.Бурчинский // *Международ. неврол. журн.* – 2011. – №2. – С. 78-82.

291. Волохова Г. А. К вопросу о экспериментальной разработке комплексной патогенетической терапии травматического повреждения мозга/Г. А. Волохова, А. Н. Стоянов // *Патологія*. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 126.

292. Волохова Г.А. Эффективность препаратов эндогенного происхождения при комплексной патогенетической терапии черепно-мозговой травмы/Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов, Р.С. Вастьянов // *Актуальні проблеми транспортної медицини*. — 2009. — № 2. — С. 137-147.

293. Иманкулов С.А. Судорожный синдром у пострадавших от тяжелой черепно-мозговой травмы/С.А.Иманкулов, К.Б.Ырысов // Вестник КазНМУ. – 2014. – №2-1. – С. 89-92.
294. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение/под. ред. А.М. Вейна. – М.: МИА, 2003. – 725 с.
295. Stoyanov O.M., Kolesnik O.O., Mashchenko S.S., Antonenko S.A. Participation of the vegetativ esystem on paroxysmality and formation of posttraumatic epilepsy. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(11):889-904.
296. Вастьянов Р.С. Патогенетичне значення порушення нейромедіаторної передачі при ЧМТ // Р.С.Вастьянов, О.М.Стойанов, С.О.Антоненко, Н.В.Нескоромна, М.Ю.Сиволап, О.Р.Пулик // Вісник морської медицини. – 2016. – №3 (72) – С. 113-121.
297. Сборник методик и тестов для исследования ВНС (Под общей ред. акад. Ю.Л. Курако). Пособие для научных исследований в области нейровегетологии. 2-е изд. перераб. и доп. – Одесса, ОГМУ, 1999. – 192 с.
298. Практикум із загальної психології/За ред. Т.І. Пашукової. – К.: Т-во «Знання», КОО, 2000. – 204 с.
299. Выготский Л.С. Психология развития человека. – М.: Издательство «Смысл»; Эксмо, 2005. – 1136 с.
300. Zigmond A.S. The Hospital Anxiety and Depression Scale/A.S. Zigmond, R.P. Snaith // Acta Psychiatr. Scand. – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361-370.
301. Кирилук О.М. Критерии оценки состояния ВНС по данным УЗДГ артерий головного мозга/О.М. Кирилук, П.Д. Ваганов // Медицинский научный и учебно-методический журн. – 2002. – №9. – С. 74-77.
302. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология/В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М.: «Реальное время», 2003. – 324 с.
303. Никитин Ю.М. Ультразвуковая доплерография в диагностике поражений магистральных артерий головы и основания мозга/Ю.М. Никитин. – М.: АО «Спектрмед», 1995. – 35 с.

304. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. – Руководство для врачей Изд. пятое Москва «МЕДпресс-информ» 2013– 488 с.

305. Особливості посттравматичної судомної активності у молодих щурів/Волохова Г.О., Насібулін Б.А., Черненко Н.А., Кащенко О.А., Вастьянов Р.С., Шандра О.А. // Одеський медичний журнал. –2003. -№1. – С.7-12.

306. Paxinos G., Watson Ch. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates – 7th Edition. San Diego. Academic Press. – 2013- P. 472.

307. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. –М.: Высшая школа, 1991. – 400 с.

308. Методика и методология физиологического эксперимента. Материалы для спецкурса. Учеб.-метод. пособие для студентов кафедры физиологии человека и животных биологического факультета БГУ/ Д.Б. Сандаков. – Мн.: БГУ, 2007. –70.

309. Методика поведенческого фенотипирования модельных животных в лабиринте Морриса СТП-14.621.21.0008.09-2015 исполнитель С.Г.Клочков, Черноголовка, Моск. обл., 2015 – 13 с.

310. Шевченко А.В. Роль стресса в развитии когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга (клинико-экспериментальное исследование) Дисс. ... канд. мед. наук – Томск – 2018 – 122 с.

311. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность/А. А. Шандра,. Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. Одес. гос. мед. ун-т. – Одесса : АстроПринт 1999. – 275 с.

312. Новиков В.Е., Маслов Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66. – №4. – С. 9-11.

313. Сердюк Н.Б. Особенности когнитивных расстройств при парциальной эпилепсии и их медикаментозная коррекция (роль нейропептида АКТГ 4-10

как модулятора регрессии когнитивного дефицита). – Дисс. ... канд.мед.наук. – М., 2006. – 156 с.

314. Dudhani, R. V., Kyle, M., Dedeo, C., Riordan, M., Deshaies, E. M. A Low Mortality Rat Model to Assess Delayed Cerebral Vasospasm After Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *J. Vis. Exp.* (71), e4157, doi:10.3791/4157 (2013).

315. Кремедец В. Вальпроевая кислота – лидер в лечении эпилепсии/Нейроньюс № 5-2' 2010 – С. 34-37

316. Вишневская Н. Г. Опыт применения вальпроата в лечении эпилепсии и эпилептических синдромов у детей и подростков/Н.Г. Вишневская., Е.М. Бобовникова, В.Г. Чепа, Н.А. Ашина // Український вісник психоневрології — Том 19, Вип. 3 (68) — 2011. – С. 108-112

317. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Депрессивные больные в стоматологической практике: стоматологические осложнения депрессии и ее лечения // Психические расстройства в общей медицине. — 2016. — № 1—2. — С. 45—51.

318. Хубиева З. А. Травматическая эпилепсия:клиника, диагностика и лечение. – диссертация... соиск к. мед.н. – Ставрополь, 2013 – 168 с.

319. Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Карева Е.Н., Богомазова М.А. Изучение основного регулятора циркадианной системы при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014;6(4):67-71.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Опитувальник для виявлення ознак вегетативних змін

(підкреслити «так» чи «ні» і потрібне слово в тексті)

Прізвище, ім'я, по батькові _____
 Стать _____ Вік _____ Рік народження _____ Професія _____
 Посада _____ Місце роботи (цех) _____
 Чи змінювалася професія, посада, місце роботи протягом останніх 10 років, якщо _____
 Професійні шкідливості (потрібне підкреслити);
 Велика психологічна напруга
 Високий передбачений темп роботи
 Велика фізична напруга
 Шум, вібрація, струс
 Несприятливі мікрокліматичні умови (підвищена температура; холод, загазованість, заповишеність приміщення)
 Вплив струмів високої частоти, електромагнітного поля тощо
 Вимушене положення тіла й ін.
 Куріння (так, ні, скільки років _____ до 20 сигарет, цигарок; 20; понад 20.
 Вживання алкоголю (ні, епізодично, систематично)

Питання для відповіді	Підкреслити		Оцінка в балах
	Так	Ні	
1. Чи відзначаєте Ви при будь-якому хвилюванні схильність до: а) почервоніння обличчя? б) збліднення обличчя?	Так Так	Ні Ні	3 3
2. Чи буває у Вас оніміння та похолодання: а) пальців кистей, стоп? б) цілком кистей, стоп?	Так Так	Ні Ні	3 4
3. Чи бувають у Вас зміни забарвлення (почервоніння, збліднення синюшність): а) пальців кистей, стоп? б) цілком кистей, стоп?	Так Так	Ні Ні	5 5
4. Чи відзначаєте Ви підвищену пітливість? У разі відповіді «Так» підкресліть слово «постійна» або «при хвилюванні».	Так	Ні	4
5. Чи буває у Вас часто відчуття серцебиття («зупинки», «завмирання» серця)?	Так	Ні	7
6. Чи буває у Вас часто відчуття утруднення при диханні: відчуття браку повітря, прискорене дихання? У разі відповіді «Так», уточнення: при хвилюванні, в задушливому приміщенні (потрібне слово підкреслити).	Так	Ні	7
7. Чи характерне для Вас порушення функції шлунково-кишкового тракту, схильність до запорів, поносів, «здуття живота», болю?	Так	Ні	6
8. Чи буває у Вас непритомність (втрата раптово свідомості або відчуття, що можете його втратити)? Якщо «так», то уточніть умови: задушливе приміщення, тривалість перебування у вертикальному положенні (підкреслити потрібне слово).	Так	Ні	7
9. Чи відзначаєте Ви в даний час зниження працездатності, швидку стомлюваність?	Так	Ні	5
10. Чи бувають у Вас нападоподібні головні болі? У разі відповіді «Так» уточніть: дифузні, тільки половина голови, «Вся голова», що стискувальні або пульсуючі (потрібне підкреслити).	Так	Ні	7
11. Чи відзначаєте Ви порушення сну? а) важке засипання; б) поверхневий неглибокий сон з частими пробудженнями; в) відчуття невиспаності, утомленості при пробудженні вранці.	Так	Ні	7

Якщо загальна кількість балів дорівнює або більше 15, передбачається наявність вегетативної дистонії.

Таблиця «24 стигми» для експрес-діагностики вегетативного тону

П.І.П. _____

Дата і час дослідження _____

Зовнішні умови: температура _____

вологість _____

бар.тиск _____

№ п-п	Симптоми	Симпатична стигматизація	Оцінка в балах	Парасимпатична стигматизація	Оцінка в балах
1	Стан зіниць	Розширені	3,3	Нормальні, звужені	3,3
2	Екзофтальм	Визначаються	2,0	Немає	2,0
3	Колір шкіри	Блідість	4,0	Рожевий, гіперемія	4,0
4	Судинний малюнок	Не виражений	2,0	Посилений, акроціаноз	2,0
5	Сальність шкіри	Нормальна	2,3	Підвищена	2,3
6	Дермографізм	Рожевий, білий	4,7	Червоний, підвищений	4,7
7	Пігментація шкіри	Посилена	3,0	Понижена	3,0
8	Потовиділення	Зменшено або збільшено виділ. липкого поту	3,7	Було підвищено виділення рідкого поту	3,7
9	Кисті та стопи	Холодні	4,3	Теплі і вологі	4,3
10	Відчуття мерзлякуватості	Немає	3,0	Підвищене	3,0
11	Температура тіла	Підвищена	3,0	Понижена	3,0
12	Схильність до серцебиття	Підвищена	4,7	Немає	4,7
13	Відчуття перебоїв і зупинки серця	Не характерні	2,7	Бувають	2,7
14	Пульс уд. хв.	Вищий для вікової норми	4,2	Нижчий для вікової норми	4,2
15	Артеріальний тиск мм рт. ст.	Вищий для вікової норми	4,6	Нижчий для вікової норми	4,6
16	Індекс Кердо	Позитивний	5,0	Негативний	3,0
17	Частота дихання	Понад 10-16 на хв.	3,7	Менше 10-16 на хв.	3,7
18	Слиновиділення	Зменшене	3,0	Посилене	3,0
19	Моторика кишківника	Слабка	2,7	Підвищена, дискінезія	2,7
20	Нудота	Не характерна	3,0	Характерна	3,0
21	Фізична активність	Підвищена	2,3	Понижена	2,3
22	Характерологічні особливості	Захопленість, темпераментність, запальність, надмірна чутливість до болю, мінливі настрої	2,3	Пригніченість, лякливність, знижена емоційність, неврастенічність й іпохондричні скарги та прояви	2,3
23	Психічна активність	Неуважність, швидке відволікання, слабка здібність до зосередження, швидка зміна думок, підвищена активність увечері.	3,3	Здатність до зосередження добра, увага задовільна, найбільша активність до обіду, але в сповільненому темпі	3,3
24	Стан сну	Пізнніше засипання і раніше пробудження, сон неспокійний з безліччю сновидінь, частіше безсоння	4,0	Глибокий, тривалий сон із сповільненим переходом в активне пильнування, підвищена сонливість.	4,0
РАЗОМ					
ВСЬОГО			81,8		81,8
Відносний відсоток отриманих балів кожної граfi до загальної суми балів у граfi					

Оцінку в балах кожної ознаки підкреслити і бали підсумовувати.

Оцінна шкала(співвідношення виражені у %)

від 100; 0

до 60; 40 **Симпатикотонія**

від 59; 41

до 41; 59 **Ейтонія**

від 40; 60

до 0; 100 **Ваготонія**

В оцінній шкалі вказати параметри отриманого співвідношення та підкреслити характер вегетативного тону

Вікові норми частоти серцевих скорочень (ЧСС) і артеріального тиску (АТ) – за Вецлером

Вік у роках	АТ в мм рт. ст.		ЧСС на 1 хв.
	Ч	Ж	
10-20	118-75	115-75	90-60
20-30	120-76	116-78	60-65
30-40	124-80	125-80	65-68
40-50	127-82	140-88	68-72
50-60	135-85	155-90	72-80
60-70	145-87	160-92	80-84
70-80	155-89	175-95	82-85

АКТИ ВПРОВАДЖЕНЬ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар КУ

керівник установи, в якій проведено

"Міська клінічна лікарня № 10



д. мед. н., професор
Андрієвський О.Г.
2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження

Стоянов А.Н., Герцев В.Н., Колесник Е.А. Нейровегетология магния - Учебн. пособие для интернов и курсантов ФПО. - Киев., 2017 - 36 с.

Стоянов О.М. Спосіб лікування тремору при церебральних ангіодистоніях / О.М.Стоянов, О.О.Колесник, С.С.Мащенко, С.О.Антоненко, А.О.Капалан / В кн. Стоянов О.М. Шкали, тести та опитувальники для оцінки дрижальних гіперкінезів - Одеса:ВМВ, 2018. - С. 97-105.

Стоянов О.М., Колесник О.О., Мащенко С.С., Капалан А.О. Досягнення одеської школи нейронаук стосовно вивчення тремору як об'єктивного критерію стану здоров'я. Матеріали научно-практичної конференції «Професіональне здоров'є работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине», Одесса. - УкрНИИ медицины транспорта, 2017. - С. 110-115.

2. Установа розробник Одеський національний медичний університет м. Одеса, Валіховський пров., 23. Джерело інформації (інформаційні листи, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, конференцій, сименарів, тощо) Патенти України №№ 119831, 115748, 122897

Де впроваджено (назва лікувально-профілактичної або наукової установи, в якій проведено впровадження) Неврологічне відділення КУ "Міська клінічна лікарня № 10

4. Термін впровадження 14.01.2018 - 17.08.2019

5. Область впровадження

a) лікувально-профілактична робота - корекція та лікування вегетативних дисфункцій при різних захворюваннях нервової системи

b) педагогічний процес _____

c) наукова діяльність _____

6. Ефективність впровадження (скорочення строків перебування в стаціонарі, строків амбулаторного лікування, прогнозування здоров'я населення, оптимізація управління охороною здоров'я, економічний ефект, тощо) скорочення строків лікування на 3-5 діб.7. Зауваження, пропозиції немає

Дата «17» 08 2019 р.

Підпис

[Signature]
відповідальний за впровадження, посада, підпис, ПІБ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник ВМКЦ ПР



Ф.Д. КАЛЬЧУК

10 листопада 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження : О.М.Стоянов, О.О.Колесник, С.С.Машенко, С.О.Антоненко, А.О.Капталан «Спосіб лікування тремору при церебральних ангіодистоніях » .

2.Установа-розробник, автор : Одеський національний медичний університет , м. Одеса , Валіховський провулок ,2 .

3. Джерела інформації :

--Патенти України №№ 119831, 115748, 122897.

--Стоянов А.Н., Герцев В.Н., Колесник Е.А. Нейровеgetология магния - Учебн. пособие для интернов и курсантов ФПО. - Киев., 2017 - 36 с.

--Стоянов О.М. Спосіб лікування тремору при церебральних ангіодистоніях / О.М.Стоянов, О.О.Колесник, С.С.Машенко, С.О.Антоненко, А.О.Капталан / В кн. Стоянов О.М. Шкали, тести та опитувальники для оцінки дрижальних гіперкінезів - Одеса:ВМВ, 2018. - С. 97-105.

--Стоянов О.М., Колесник О.О., Машенко С.С., Капталан А.О. Досягнення Одеської школи нейронаук стосовно вивчення тремору як об'єктивного критерію стану здоров'я / Матеріали научно-практичної конференції «Професіональне здоров'я працівників транспорту як складова громадського здоров'я в Україні», Одеса. - УкрНИИ медицини транспорту, 2017. - С. 110-115.

4. Де впроваджено (назва закладу, відділу та інше) : Військово-медичний клінічний центр Південного регіону (м. Одеса), ангіоневрологічне відділення клініки нейрохірургії і неврології : обстежено та проліковано 47 пацієнтів .

5. Термін впровадження : 11.03.2018 - 31.10.2019 рр.

6. Область впровадження:

а)Лікувально-профілактична робота :корекція та лікування вегетативних дисфункцій при різних захворюваннях нервової системи;

б) педагогічний процес ;

с) наукова діяльність .

7.Ефективність впровадження : (скорочення строків перебування в стаціонарі, строків амбулаторного лікування, прогнозування здоров'я населення, оптимізація управління охороною здоров'я, економічний ефект, тощо) скорочення строків лікування на 3-5 діб.

8. Зауваження, пропозиції : немає.

Дата 01 листопада 2019 р.



Відповідальний за впровадження :

Начальник ангіоневрологічного відділення
клініки нейрохірургії і неврології ВМКЦ ПР,

Заслужений лікар України , к.мед.н.,

полковник м/с

В.Й. ТЕЩУК

(Підпис відповідального за впровадження)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Одеського національного медичного університету,
 д.мед.н., професор

Шандра О.А.

« 3 » _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** Патогенетичне обґрунтування корекції посттравматичної епілепсії
- 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України". Здобувач Капталан Алла Олегівна.
- 3. Джерело інформації:**
 1. Стоянов О.М., Мащенко С.С., Антоненко С.О., Капталан А.О. Участь вегетативної системи щодо пароксизмальності та формування посттравматичної епілепсії. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (11): 889-904.
 2. Antonenko S.A., Stoyanov A.N., Gryshchenko G.V., Skorobrekha V.Z., Kaptalan A.O. Post-Traumatic Mechanisms of Epileptogenesis. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5 (6): 9–16
 3. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії у щурів. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2021; 1 (63): 76-84.
 4. Стоянов О.М., Вастьянов Р.С., Сон А.С., Капталан А.О., Остапенко І.О. Андреева Т.О. Спосіб лікування симптоматичної епілепсії та корекції коморбідних станів - Інформаційний лист МОЗ України № 79-2021. – Київ, 2021. – 4 с.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В. В. Підвисоцького.
- 5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патогенезу посттравматичної епілепсії після травматичного ушкодження мозку.
- 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького, протокол №8 від 29 березня 2021 року.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В. В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету,
 д.мед.н., професор


 Вастьянов Р.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Одеського національного медичного університету,
 д.мед.н., професор

« 15 лютого 2021 р.

Шандра О.А.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** Патогенетично обґрунтоване лікування посттравматичної епілепсії
- 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України". Здобувач Капталан Алла Олегівна.
- 3. Джерело інформації:**
 1. Стоянов О.М., Машченко С.С., Антоненко С.О., Капталан А.О. Участь вегетативної системи щодо пароксизмальності та формування посттравматичної епілепсії. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (11): 889-904.
 2. Antonenko S.A., Stoyanov A.N., Gryshchenko G.V., Skorobrekha V.Z., Kaptalan A.O. Post-Traumatic Mechanisms of Epileptogenesis. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5 (6): 9–16
 3. Капталан А.О., Лебедь О.П. Особливості клінічного перебігу посттравматичної епілепсії. Central European Journal for Science and Research. 2021; 1 (67): 61-64.
 4. Стоянов О.М., Вастьянов Р.С., Сон А.С., Капталан А.О., Остапенко І.О. Андреева Т.О. Спосіб лікування симптоматичної епілепсії та корекції коморбідних станів - Інформаційний лист МОЗ України № 79-2021. – Київ, 2021. – 4 с.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра неврології та нейрохірургії.
- 5. Форма впровадження:** У матеріали лекцій та практичних занять з неврології.
- 6. Ефективність впровадження:** Підвищення якості й ефективності навчального процесу за рахунок додання додаткових знань щодо оцінки клінічних показників судомних нападів у пацієнтів після перенесеної черепно-мозкової травми.
- 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри неврології та нейрохірургії, протокол №6 від 11 лютого 2021 року.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри неврології та нейрохірургії
 Одеського національного медичного університету,
 д.мед.н., доцент

Муратова Т.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Харківського національного медичного університету

д. мед. н., професор В. Д. Марковський

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції:** Патогенетичне обґрунтування корекції посттравматичної епілепсії.
2. **Ким і коли запропонований:** ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України". Здобувач Капталан Алла Олегівна.
3. **Джерело інформації:**
 - Стоянов О.М., Мащенко С.С., Антоненко С.О., Капталан А.О. Участь вегетативної системи щодо пароксизмальності та формування посттравматичної епілепсії. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (11): 889-904.
 - Antonenko S.A., Stoyanov A.N., Gryshchenko G.V., Skorobrekha V.Z., Kaptalan A.O. Post-Traumatic Mechanisms of Epileptogenesis. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5 (6): 9–16
 - Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії у щурів. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2021; 1 (63): 76-84.
 - Стоянов О.М., Вастьянов Р.С., Сон А.С., Капталан А.О., Остапенко І.О. Андреева Т.О. Спосіб лікування симптоматичної епілепсії та корекції коморбідних станів - Інформаційний лист МОЗ України № 79-2021. – Київ, 2021. – 4 с.
4. **Де і коли впроваджено:** у навчальний процес кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету за 2020 – 2021 навчальний рік.
5. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патогенезу посттравматичної епілепсії після травматичного ушкодження мозку.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри клінічної патологічної фізіології імені Д. О. Альперна, протокол № 7 від 25.06.2021 2021 року.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри загальної та клінічної

патофізіології імені Д. О. Альперна

Харківського національного медичного університету

д.мед.н., професор

Шевченко О.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
д.мед.н., професор Шудьгай А.Г.

« 28 » квітня 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патогенетичне обґрунтування корекції посттравматичної епілепсії

2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України". Здобувач Капталан Алла Олегівна.

3. Джерело інформації:

1. Стоянов О.М., Машенко С.С., Антоненко С.О., Капталан А.О. Участь вегетативної системи щодо пароксизмальності та формування посттравматичної епілепсії. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (11): 889-904.

2. Antonenko S.A., Stoyanov A.N., Gryshchenko G.V., Skorobrekha V.Z., Kaptalan A.O. Post-Traumatic Mechanisms of Epileptogenesis. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5 (6): 9–16

3. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії у щурів. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2021; 1 (63): 76-84.

4. Стоянов О.М., Вастьянов Р.С., Сон А.С., Капталан А.О., Остапенко І.О. Андреева Т.О. Спосіб лікування симптоматичної епілепсії та корекції коморбідних станів - Інформаційний лист МОЗ України № 79-2021. – Київ, 2021. – 4 с.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Кафедра патологічної фізіології.

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патогенезу посттравматичної епілепсії після травматичного ушкодження мозку.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології, протокол 9 від 27 04 2021 року.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
д.мед.н., професор

Денefиль О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
доктор медичних наук,
професор І.П. Вакалюк

„18” червня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Патогенетичне обґрунтування корекції посттравматичної епілепсії
2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** ДП ”Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров’я України”. Здобувач Капталан Алла Олегівна.
3. **Джерело інформації:**
 1. Стоянов О.М., Мащенко С.С., Антоненко С.О., Капталан А.О. Участь вегетативної системи щодо пароксизмальності та формування посттравматичної епілепсії. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (11): 889-904.
 2. Antonenko S.A., Stoyanov A.N., Gryshchenko G.V., Skorobrekha V.Z., Kaptalan A.O. Post-Traumatic Mechanisms of Epileptogenesis. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5 (6): 9–16
 3. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії у щурів. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2021; 1 (63): 76-84.
 4. Стоянов О.М., Вастьянов Р.С., Сон А.С., Капталан А.О., Остапенко І.О. Андреева Т.О. Спосіб лікування симптоматичної епілепсії та корекції коморбідних станів - Інформаційний лист МОЗ України № 79-2021. – Київ, 2021. – 4 с.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патогенезу посттравматичної епілепсії після травматичного ушкодження мозку.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології, протокол №13 від 16.06 2021 року.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри патологічної фізіології
Івано-Франківського національного
медичного університету
доктор медичних наук, професор



Л.М. Заяць

Список публікацій дисертанта

1. Стоянов О.М., Мащенко С.С., Антоненко С.О., **Капталан А.О.** Участь вегетативної системи щодо пароксизмальності та формування посттравматичної епілепсії. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6 (11): 889-904 (Внесок здобувача – дисертант узагальнила результати і сформулювала висновки).
2. Antonenko S.A., Stoyanov A.N., Gryshchenko G.V., Skorobrekha V.Z., **Kaptalan A.O.** Post-Traumatic Mechanisms of Epileptogenesis. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020; 5 (6): 9–16 (Внесок здобувача – дисертант приймала участь в обстеженні хворих та оформленні статті до друку).
3. **Капталан А.О.**, Лебедь О.П. Особливості клінічного перебігу посттравматичної епілепсії. *Central European Journal for Science and Research*. 2021; 1 (67): 61-64. (Внесок здобувача – дисертант приймала участь в обстеженні хворих та оформленні статті до друку).
4. **Kaptalan A.O.**, Stoyanov A.N., Ostapenko I.O. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11 (1): 140-152. (Внесок здобувача – дисертант аналізувала літературу, узагальнила результати, сформулювала висновки та підготувала матеріал до друку).
5. **Капталан А.О.**, Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії у щурів. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2021; 1 (63): 76-84. (Внесок здобувача – дисертант аналізувала літературу, узагальнила результати, сформулювала висновки та підготувала матеріал до друку).
6. **Kaptalan A.O.**, Andreeva T.O., Stoyanov O.M., Ostapenko I.O., Oliinyk S.M. Comorbid disorders in posttraumatic and post-success epilepsy. Possibilities of therapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11 (3): 113-120.

(Внесок здобувача – дисертант аналізувала літературу, узагальнила результати, сформулювала висновки та підготувала статтю до друку).

7. Стоянов О.М., Колесник О.О., Антоненко С.С., Мащенко С.С., Стоянов А.О., **Капталан А.О.**, Бакуменко І.К. Спосіб лікування тремору при церебральних ангіодистоніях : патент України № 122897. Бюл. № 2 від 25.01.2018.

8. Стоянов О.М., Мащенко С.С., Бакуменко І.К., **Капталан А.О.**, Колесник О.О. Спосіб лікування церебральних ангіодистоній з вестибулярними дисфункціями та когнитивними порушеннями в хворих шийним остеохондрозом : патент України №131228. Бюл. №1, від. 10.01.2019.

9. Стоянов О.М., Колесник О.О., Антоненко С.С., Мащенко С.С., Стоянов А.О., **Капталан А.О.**, Бакуменко І.К. Спосіб лікування тремору при церебральних ангіодистоніях : Патент України №119911. Бюл. №6 від. 27.06.2019.

10. Стоянов О.М., Мащенко С.С., Бакуменко І.К., **Капталан А.О.**, Колесник О.О. Спосіб лікування церебральних ангіодистоній з вестибулярними дисфункціями та когнитивними порушеннями в хворих шийним остеохондрозом : патент України №119831. Бюл. №15 від. 12.08.2019.

11. Стоянов О.М., Колесник О.О., Мащенко С.С., **Капталан А.О.** Досягнення одеської школи нейронаук стосовно вивчення тремору як об'єктивного критерію стану здоров'я. Профессиональное здоровье работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине: материалы научно-практической конференции (14 вересня 2017 р.). Одесса, **2017**: 110-115.

12. Стоянов О.М., **Капталан А.О.** Судомні прояви після ішемії мозку: збірник тез доп. Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю медичного інституту СДУ (15 листопада 2017 р.). Суми, **2017**: 82-83.

13. Колеснік О.О., **Капталан А.О.**, Мащенко С.С. Вегетативний супровід формування посттравматичної епілепсії. Перший крок в науку-2018: матеріали XV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (18-19 квітня 2018 р.). Вінниця: ВНМУ, **2018**: 347.

14. Колесник О.О., **Капталан А.О.**, Доброва К.А. Можливості терапії дрижальних гіперкінезів при вегетативних і судинних дисфункція. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: тези доповідей наукової конференції студентів та молодих вчених (19 квітня 2018 р.). Одеса: ОНМедУ, **2018**: 96-97.

15. Колесник Е.А., Стоянов А.Н., Мащенко С.С., Бурля О.К., **Капталан А.О.** Церебральная ангиодистония в структуре энцефалопатии на фоне сахарного диабета. *Бюллетень XVII Чтений им. В.В.Подвысоцкого*. Одесса : УкрНИИ медицины транспорта (24-25 травня 2018 р.). Одеса, **2018**: 106-107.

16. Антоненко С.О., Стоянов О.М., **Капталан А.О.**, Олійник С.М. Вегетативний супровід формування посттравматичної епілепсії. Тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України, присв. 120-річчю Одеської патофізіологічної школи (13-15 травня 2020 р.). Одеса, **2020**: 284-285.

17. Андреева Т. О., Стоянов О. М., Чеботарьова Г. М., **Капталан А.О.** Дегенеративно-дистрофічний процес шийного відділу хребта у людей та дрібних тварин. Стеноз спинномозкового каналу. Актуальні аспекти розвитку науки і освіти: тези доповідей I Міжнародної науково-практичної конференції НПП та молодих науковців. Одеса, **2021**: 3-5.

18. **Капталан А.О.** Сучасні можливості лікування коморбідних порушень на тлі симптомтичної епілепсії обумовленою травматичним та ішемічним ушкодженням мозку. *Cutting-edge Science – 2021: Materials of the XVII International scientific and practical conference (May 7, 2021)*. Sheffield : Science and education LTD, 2021; 6: 43-49.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи та результати досліджень висвітлені на Науково-практичній конференції "Профессиональное здоровье работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине" (14 вересня 2017 р., м. Одеса); Всеукраїнській науково-методичній конференції, присвяченій 25-річчю медичного інституту СДУ (15 листопада 2017 р., м. Суми); Виїзній спільній конференції науково-практичних товариств неврологів Одеської області та обласній асоціації патофізіологів "Актуальные вопросы нейронаук" (9 лютого 2018 р., м. Ізмаїл); XV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених "Перший крок в науку-2018" (19 квітня 2018 р., м. Вінниця); Науково-практичній конференції "Патофизиология почек и водно-солевого гомеостаза" (15 лютого 2018 р., м. Одеса); Міжнародній конференції "XVII Чтения им. В.В. Подвысоцкого" (24 травня 2018 р., м. Одеса); Міжнародній конференції студентів та молодих вчених "Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини" (19 квітня 2018 р., м. Одеса); Науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні питання сучасної неврології" (13 березня 2020 р., м. Харків); VIII Національному конгресі патофізіологів України присвяченому 120-річчю Одеської патофізіологічної школи (15 травня 2020 р., м. Одеса); I Міжнародній науково-практичній конференції НПП та молодих науковців «Актуальні аспекти розвитку науки і освіти». ОДАУ України (13 квітня 2021 р., м. Одеса).