С. А. Антоненко

**ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПТИЗАЦИИ МОЗГА
(Обзор литературы)**

С. О. Антоненко

**Основні механізми посттравматичної епілептизації мозку
(Огляд літератури)**

S. O. Antonenko

**Main mechanisms of post-traumatic brain's epileptization
(Literature review)**

Проблема черепно-мозговой травмы, ее последствий в отдаленном периоде актуальна для неврологов и врачей смежных специальностей, участвующих в лечении, диагностике и реабилитации такого контингента пациентов. Выделяют около десятка синдромов, которые наиболее часто встречаются после перенесенной травмы. При этом одно из наиболее частых и грозных последствий травматического повреждения мозга — посттравматическая эпилепсия, которая является основной идентифицированной причиной симптоматической эпилепсии в молодом возрасте.

В работе освещаются «триггерные» механизмы черепно-мозговой травмы, в частности окислительный стресс, который является обязательной составляющей как в раннем, да и в отдаленном периодах повреждения ЦНС и приводит к дезинтеграции всех ее уровней, способствует развитию основных невропатологических синдромов и прежде всего — посттравматической эпилепсии.

Рассматриваются вопросы сложности интерпретации терминологии, когда диагноз базируется только на факте наличия травмы мозга, дифференцирования такого рода симптоматического судорожного синдрома от других эпилептических припадков, зависимость развития от тяжести черепно-мозговой травмы (тяжелая травма дает повышение риска возникновения судорог в 29 раз выше против легкой), этапности и основных факторов риска такого рода эпилептогенеза, а также дезорганизации и повреждения антиэпилептической системы. Описаны спектр судорожных припадков, в частности парциальных, с учетом характерной для черепно-мозговой травмы локализации с преобладанием ее лезиональных форм.

Необходимо принимать во внимание возникновение отсроченных повреждений мозга, в частности нарушений иммунной системы, корреляционные связи течения посттравматической эпилепсии со степенью развития гидроцефалии, гипоперфузии участков мозга, недостаточности глиального барьера, будет способствовать формированию судорожной активности. Надо учитывать семейный анамнез.

Ключевые слова: посттравматическая эпилепсия, эпилептогенез, факторы риска

Проблема черепно-мозговой травмы, її наслідків у віддаленому періоді є актуальною для неврологів та лікарів суміжних спеціальностей, які беруть участь в лікуванні, діагностиці та реабілітації такого контингенту пацієнтів. Розрізняють близько десятка синдромів, які найчастіше спостерігаються після перенесеної травми. Водночас з цим одним з найбільш частих і грізних наслідків черепно-мозгової травми є посттравматична епілепсія, яка є основною ідентифікованою причиною симптоматичної епілепсії в молодому віці.

У роботі висвітлюються «тригерні» механізми uszkodження мозку, зокрема окислювальний стрес, який є обов'язковим складником як у ранньому та і у віддаленому періодах травми мозку та призводить до дезінтеграції всіх рівнів ЦНС, що сприяє розвитку основних невропатологічних синдромів і насамперед — посттравматичної епілепсії.

Розглядаються питання складності інтерпретації термінології, коли діагноз базується тільки на факті наявності травми мозку, диференціювання такого роду симптоматичного судорожного синдрому від інших епілептичних нападів, залежність розвитку від тяжкості черепно-мозгової травми (тяжка травма дає підвищення ризику виникнення судом в 29 разів вище проти легкої), етапності та основних факторів ризику такого роду епілептогенезу, а також дезорганізації і пошкодження антиепілептичної системи. Описано спектр судомних нападів, зокрема парціальних, з урахуванням характерної для черепно-мозгової травми локалізації з переважанням її лезіональних форм.

Треба брати до уваги виникнення відстрочених ушкоджень мозку, зокрема порушень імунної системи, кореляційні зв'язки виникнення посттравматичної епілепсії із ступенем розвитку гідроцефалії, гіпоперфузії ділянок мозку, недостатності гліального бар'єра, що буде сприяти формуванню судомної активності. Треба брати до уваги сімейний анамнез.

Ключові слова: посттравматична епілепсія, епілептогенез, фактори ризику

The problem of traumatic brain injury, its consequences in the long term is relevant for neurologists and doctors of related specialties involved in the treatment, diagnosis and rehabilitation of such a contingent of patients. There are about a dozen syndromes; yaks are most common after an injury. However, one of the most frequent and formidable consequences of traumatic brain damage is post-traumatic epilepsy, which is the main identified cause of symptomatic epilepsy at a young age.

The work highlights the “trigger” mechanisms of traumatic brain injury, in particular, oxidative stress, which is an essential component both in the early and long-term periods of CNS damage and leads to the disintegration of all its levels, contributes to the development of basic neuropathological syndromes and primarily post-traumatic epilepsy.

The problems of interpreting terminology are considered, when the diagnosis is based only on the fact of the presence of a brain injury, differentiation of this kind of symptomatic convulsive syndrome from other epileptic seizures, the dependence of development on the severity of a head injury (severe injury gives an increased risk of seizures 29 times higher than mild), staging and major risk factors for this type of epileptogenesis, as well as disorganization and damage to the antiepileptic system. A spectrum of convulsive seizures is described, in particular partial, taking into account the localization characteristic of a traumatic brain injury with the predominance of its lesion forms.

It is necessary to take into account the occurrence of delayed brain damage, in particular disorders of the immune system, the correlation of the course of post-traumatic epilepsy with the degree of development of hydrocephalus, hypoperfusion of brain areas, glial barrier insufficiency, will contribute to the formation of convulsive activity. It is necessary to take into account the family history.

Keywords: post-traumatic epilepsy, epileptogenesis, risk factors

Проблема отдаленных последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ) остается актуальной для неврологов, нейрохирургов, психиатров и многих других смежных специалистов. Одним из наиболее частых и грозных синдромов повреждений мозга можно рассматривать посттравматическую эпилепсию (ПТЭ), которая является основной причиной симптоматических судорог в молодом трудоспособном возрасте, инвалидизации и снижения качества жизни [1, 2].

В раннем периоде ЧМТ обязательной составляющей является ишемия нейронов. При этом «триггерными» механизмами являются гиперактивация глутаматных (преимущественно ионотропных, например, NMDA) рецепторов, повышение вплоть до токсических уровней внутриклеточной концентрации свободного кальция, азотсодержащих компонентов (в т. ч. высокореактивного оксида азота), активация системы цитокинового ответа, а также резкое усиление образования активных альтерерирующих радикалов с симультанным снижением выраженности ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты [3]. Последний механизм известен как «окислительный стресс», инициирующий распространяющуюся гибель нейронов [4, 5]. Формируется замкнутый патологический круг, в котором можно четко проследить каскад взаимосвязанных патологических реакций: травматическое повреждение нейронов способствует усилению выработки возбуждающих нейротрансмиттеров, дефицита макроэргических субстанций, накоплению свободного кальция, оксида азота, провоспалительных цитокинов, эндогенных каннабиноидов и прочих субстанций, что в совокупности «запускает» усиленные процессы липопероксидации. Активные радикалы при этом дестабилизируют работу клеточных мембран и, тем самым дополнительно ускоряя деградацию липидов, способствуют избыточному поступлению глутамата, ионов кальция и прочих альтерерирующих компонентов через микродефекты внутрь клетки [6].

Развивается дезинтеграция функционирования различных органов и систем, что, по мнению академика Г. Н. Крыжановского, является ведущим механизмом развития основных нейропатологических синдромов [7, 8].

В промежуточном периоде ЧМТ, наряду с регрессом типичных симптомов выпадения, при неблагоприятном течении патологического процесса формируются синдромы раздражения. При этом помимо оболочечно-болевого, тригеминального, подкоркового, значительное место занимает эпилептогенез с развитием синдрома ПТЭ. Параллельно протекают процессы демиелинизации, фрагментации аксонов, формирование спаечных процессов, кист и т. п. [9].

Имеющееся напряжение гомеостаза и истощение адаптационных реакций приводят к отдаленным прогрессирующим последствиям с разворачиванием очаговых и диффузных посттравматических синдромов [9].

Таким образом в отдаленном периоде ЧМТ продолжается эпилептогенез с формированием ПТЭ — хронического заболевания, развившегося после перенесенной травмы мозга и характеризующегося повторными непровоцируемыми приступами нарушения двигательных, чувствительных, вегетативных

и психических функций, возникающими вследствие чрезмерных нейронных разрядов [10—12].

Однако существует мнение (Алексеев Ю. В., 2006), что термин ПТЭ не раскрывает всей сложности и многоликости пароксизмальных состояний, которые могут сопровождать перенесенную ЧМТ [13]. Необходимо учитывать механизмы, условия повреждения, многообразие заинтересованных структур и систем, локальность или диффузность поражения, а также их сочетания; статическое и динамическое воздействие по типу удара или импульса с контактными или инерционными феноменами, деформациями, изменениями объема черепа, вариантов линейного, углового вращательного ускорения, воздействие сжимающих и растягивающих сил и других механических эффектов; нарушения мозгового кровообращения, ликвородинамики, нейродинамических процессов с высвобождением возбуждающих аминокислот, гиперактивацией глутаматных рецепторов, повышением до токсических уровней концентрации свободного кальция, азотсодержащих компонентов, активных альтерерирующих радикалов, а также снижение антиоксидантной защиты, инициация гибели нейронов и др. [14, 15]; обязательно в патологический процесс вовлекаются нейроэндокринная и иммунная системы [16].

Сложность интерпретации терминологии заключается в том, что согласно последней, под «ПТЭ» можно рассматривать любой эпилептический приступ, возникший после перенесенной ЧМТ [13]. Таким образом, диагноз основывается только на имеющемся факте развития эпилепсии после ЧМТ, без учета его возникновения в параллельном развитии или существовании различных факторов, а также их комбинации, влияющих на эпилептогенез.

ПТЭ относится к симптоматической эпилепсии, которая преимущественно связана с определенной локализацией патологического процесса. Тем не менее, различные механизмы развития эпилепсии и, в частности ПТЭ, подразумевают и сопровождаются многообразием клинических и параклинических проявлений, в т. ч. частотой, отсроченностью возникновения и охватом всего известного спектра эпилептических пароксизмов [17]. Возможны различные комбинации эпилептических приступов с другими патологическими проявлениями последствий ЧМТ [8, 18].

В продолжение вышесказанного следует отличать эпилептические приступы раннего периода ЧМТ, когда на первый план выступают изменения метаболизма и функционирования мозга в экстремальных условиях с развитием повреждения сосудов, аксонов, изменений внутричерепного давления, вазопарезов, вазоспазмов, изменением кровенаполнения, электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, ликвородинамики, отека и дислокационного синдромов [8].

В. Н. Гримайлло и Т. А. Литовченко (2015) указывают на прямую зависимость между тяжестью ЧМТ и риском развития ПТЭ, особенно в течение первых 5 лет после повреждения мозга [19].

В общей структуре эпилепсии посттравматические формы составляют 5—7 %, а из всех впервые зарегистрированных — 10 % [20], с максимальным значением у молодых лиц. ПТЭ — наиболее частая причина эпилепсии у возрастного контингента в диапазоне

15—30 лет, в этих случаях на ее долю приходится 20 % от всех симптоматических форм эпилепсии [11, 12]. Имеются сходные данные о том, что ПТЭ максимально распространена у лиц 15—24 лет, причем, в зависимости от тяжести ЧМТ, эти показатели составляют от 1,9 до 37 % [17]. По данным некоторых исследователей (2016 г.), в США распространенность ПТЭ в зависимости от тяжести ЧМТ составляет от 2 до 50 % [17].

Критериями оценки степени повреждения мозга могут служить длительность потери сознания, посттравматическая амнезия и данные нейровизуализации мозга [17].

Согласно данным общепопуляционных исследований, тяжелая ЧМТ повышает риск развития ПТЭ в 29 раз против легкой, при которой этот показатель увеличивается всего в 1,5 раза [12, 21]. У детей до 14 лет удельный вес ПТЭ может составить до 14 % [17], в то же время у лиц старше 65 лет этот показатель равен 8 %.

Нейрофизиологический полиморфизм ПТЭ заключается в том, что для ЧМТ характерен преимущественно очаговый характер развития патологического процесса, однако в последнее время накопилось множество клинико-экспериментальных подтверждений наличия диффузного поражения мозга. Эти морфофункциональные изменения сосуществуют и взаимодействуют между собой с различной степенью преобладания [17]. Эпилептогенез ПТЭ, возможности и условия генерации спонтанной активности нейронов до конца не изучены. Однако известно, что каскад преобразований, таких как спаечно-воспалительный процесс, глиоз, нейрогенез, синаптогенез, пролиферация нейронов, коллатеральный спраутинг, как своего рода морфофункциональный «перемонтаж», стимулируют формирование эпилептического очага [22—24]. Такое возникновение патологической детерминанты объясняет возможный продолжительный латентный период манифестации ПТЭ [17].

По мнению К. Б. Магницкой (2007), необходимо учитывать этапность формирования генератора патологически усиленного возбуждения (нарушение пластичности межнейронных процессов, сбой ансамблевой деятельности нейронов; генетическую предрасположенность и имеющиеся аномалии развития мозга; трофические расстройства; киндлинг; нарушение продукции тормозных медиаторов; электролитного обмена; изменение состава глии) [25]. Дисбаланс концентрации эндогенных биоактивных веществ и наличие эпилептизированных нейронов индуцируют интактные клетки, объединяя и синхронизируя их активность, однако в ранних стадиях ее недостаточно для реализации пароксизма. В поздних стадиях ослабляются тормозные механизмы, а мощность генератора патологического возбуждения возрастает, что позволяет активировать его слабыми раздражителями. Активность сохраняется, поддерживается и возрастает, облегчая возникновение последующего пароксизма. Важным моментом эпилептогенеза является возможность возникновения вторичных генераторов, которые со временем могут доминировать, тем самым определяя разнообразие и трансформацию пароксизмов в структуре ПТЭ, а также под воздействием противоэпилептических лекарств. Количество вторичных генераторов может увеличиваться, а очаги эпилептиформной активности могут «мигрировать» и меняться ролями [15, 16, 25].

Генератор гипервозбуждения формирует патологическую детерминанту, осуществляющую взаимоотношения с другими подсистемами ЦНС и «эпилептизируя» мозг. При формировании ПТЭ возможна дезорганизация работы и повреждение антиэпилептической системы, что проявляется в анатомо-функциональных изменениях в хвостатом ядре, таламусе, склерозе гипоталамуса, кистозных образованиях в околomosжечковом пространстве, мозжечке, необычном положении миндалин и т. д. [25, 26].

Имеются сведения, что эпилептогенез зависит от характера травмы мозга с некоторыми различиями. В случаях открытой ЧМТ — преобладают и вмешиваются в формирование эпилепсии рубцовые изменения в области конвекситальных отделов мозга, и в первую очередь коры. [11].

При закрытой ЧМТ возникают множественные ушибы, в т. ч. в области гиппокампа. В итоге — независимо от очагов в неокортексе — эпилептиформная активность в поврежденном гиппокампе начинает постепенно доминировать [11].

В отдаленном периоде возникают отсроченные вторичные повреждения мозга, в т. ч. с накоплением глутамата и появлением эксайтотоксичности, повреждающим действием свободных радикалов и пр. Важную роль играют нарушения в иммунной системе, а также дезорганизация функций ВНС [13, 27, 28]. Описаны корреляционные связи возникновения эпилепсии со степенью развития гидроцефалии, гипоперфузии височной доли. Возможно возникновение ПТЭ при недостаточном формировании глиального барьера в месте повреждения мозга [29]. Вышеперечисленное, несомненно, будет способствовать постепенному формированию судорожной активности ЦНС с проявлением пароксизмов спустя несколько лет, т. е. возможен продолжительный латентный период. Это положение подтверждается статистическими данными о развитии второго припадка в течение двух лет у 18—86 % лиц, перенесших ЧМТ, что обеспечивает все основания для постановки диагноза ПТЭ.

По срокам манифестации пароксизмов ПТЭ распределяется следующим образом: 40 % — в первые 6 месяцев; 50—60 % — в течение года и 80 % — на протяжении двух лет от момента ЧМТ. Связь пароксизмов с перенесенной травмой мозга полностью теряется и достигает фонового значения при значительном временном интервале — до 10—15 лет [17].

Особенности строения черепа, причины и механизмы травматического повреждения обуславливают наиболее частую локализацию очага измененной нейроактивности в лобной и височной областях мозга, которые, в свою очередь, являются высокоэпилептогенными зонами [17]. По данным видео-ЭЭГ-мониторирования [11] установлено, что очаги эпилептической активности локализуются в височной (56 %), лобной (36 %), теменной (5 %) и затылочной (3 %) долях.

На основании наличия анатомо-физиологических корреляций травмы мозга и эпилептиформной активности выделяют лезиональную форму ПТЭ, когда патологическая активность возникает перифокально области повреждения.

Нелезиональная форма симптоматической эпилепсии касается повреждений гиппокампальных

отделов и преобладает в структуре приобретенной эпилепсии.

Как было сказано выше, ПТЭ охватывает весь спектр существующих судорожных припадков: без изменения сознания, парциальных — с помрачением сознания, а также симптоматических и вторично-генерализованных. Все же первично-генерализованные судороги, как и абсансы, встречаются значительно реже и, возможно, ЧМТ не является их причиной [17].

По мнению В. О. Генералова (2006, 2009), лезиональный — является основным типом приступов, включающим в себя парциальные, вторично-генерализованные с медленной клинико-энцефалографической генерацией. Автор указывает на частое сочетание таких приступов с простыми и сложными парциальными пароксизмами, при этом любой из них может вторично генерализоваться [30, 31]. Парциальные или фокальные припадки очень разнообразны по своей клинической картине — от отклонений в поведении до тонико-клонических судорог. Их легко «пропустить» из-за возможных субклинических проявлений, когда отмечают только субъективные переживания и наличие поведенческих коррелятов.

Важной особенностью височных судорог является то, что в 2/3 наблюдений возникают вегетативная, психотическая, соматосенсорная, обонятельная, вкусовая и другие виды ауры. Проявления простых припадков разнообразны и связаны с контралатеральными разрядами в соответствующих полях височной коры мозга и соотносящихся с аурой. Сложные сопровождаются нарушениями сознания и могут начинаться с простого. Локализация очага в лобной доле редко провоцирует развитие ауры, преобладают моторные компоненты [32].

Хочется отметить, что не у каждого пациента, перенесшего ЧМТ, даже с наличием факторов риска, развивается ПТЭ. По-видимому, следует учитывать генетическую детерминацию. Известно, что семейный анамнез повышает риск развития ПТЭ на 6—17 % по сравнению с 3—4 % без него. Однако врожденная и/или генетическая предрасположенность является относительно слабым провоцирующим фактором ПТЭ, по сравнению с тяжестью полученной травмы [17]. Наиболее значимыми из них для ранних судорог являются молодой возраст, особенно дети до 5 лет; острая внутримозговая гематома; диффузный отек мозга; внутричерепное инородное тело; очаговый неврологический дефицит; перелом костей черепа; потеря сознания в момент травмы более 30 минут [11].

К основным факторам риска развития ПТЭ относят длительность комы после ЧМТ более 7 суток; отсутствие реакции на свет одного из зрачков в остром периоде травмы; наличие ранних приступов в анамнезе (у взрослых); проникающая ЧМТ; вдавленный перелом черепа; ушиб мозга; очаговый неврологический дефицит; смещение срединных структур мозга более 5 мм; преморбидный хронический алкоголизм; множественные нейрохирургические вмешательства; субдуральная гематома; возраст старше 65 лет; потеря ткани мозга [32, 33].

Согласно формуле «взвешенных категорий травм» [33], значительная частота развития ПТЭ связана с центрально-париетальной локализацией ЧМТ; ранними приступами; наличием внутримозговой гематомы.

Как уже было сказано выше, в условиях тяжелой ЧМТ с наличием неврологических осложнений поздние припадки могут регистрироваться у 50 % пациентов. Наиболее высокий риск ПТЭ связан с огнестрельными ранениями мозга, пенетрацией оболочек костью или металлическим предметом, при этом риск формирования ПТЭ увеличивается до 60 % [11].

Также имеются сведения, что вероятность возникновения ПТЭ повышается при обширных очагах поражения, вовлечении лобных и височных долей [19], множественных билатеральных контузиях (до 66 %) [11], огнестрельном нелинейном поражении двух долей мозга. Риск ПТЭ повышен у пациентов после геморрагических инфарктов [34], спонтанной внутримозговой гематомы [35], что возможно подтверждает выдвинутую Willmore L. J. (1978) гипотезу о том, что кровотечение в контакте с нервной тканью — важный фактор развития ПТЭ [36, 37].

В течение первого года после ЧМТ вероятность развития эпилепсии в 12 раз выше, чем в популяции [36]. В этот период судорожные пароксизмы дебютируют у 57 % пациентов, страдающих ПТЭ. Возможно, срабатывает механизм длительной компенсации (даже при легкой травме ЦНС) или попытка регенерации, что приводит к формированию патологических нервных связей, при этом критическое время возникновения ПТЭ составляет до 2 лет [17]. После 5 лет от ЧМТ корреляционная связь возникновения эпилептических припадков ослабевает и уже не имеет линейной зависимости [19].

Список литературы

1. Илиев Р. Т., Достаева Б. С. Посттравматическая эпилепсия // Вестник КазНМУ. 2015. № 2. С. 385—386.
2. Диагностика и лечение посттравматической эпилепсии / О. А. Гриненко, О. С. Зайцев, Л. Б. Окнина [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. № 3. С. 13—17.
3. Иммунологические изменения при черепно-мозговой травме / [Р. Х. Исаева, И. А. Автонюк, А. В. Гридякина, А. Е. Евстафьева] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 8 (часть 2). С. 41—47.
4. Seo W., Oh H. Comparisons of acute physiological parameters influencing outcome in patients with traumatic brain injury and hemorrhagic stroke // Worldviews Evid. Based Nurs. 2009. Vol. 6. No. 1. P. 36—43. DOI: 10.1111/j.1741-6787.2008.00139.x.
5. Niizuma K., Endo H., Chan P. H. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival // J. Neurochem. 2009. Vol. 109 (Suppl. 1). S. 133—138. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.05897.x.
6. Болдырев А. А., Куклей М. Л. Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге // Нейрохимия. 1996. Т. 13. С. 25—29.
7. Дизрегуляторная патология нервной системы / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 512 с.
8. Курбанова С. А. Клинико-нейрофизиологические особенности симптоматической посттравматической эпилепсии: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук, спец.: 14.00.13 — «Нервные болезни». М., 2007. 18 с.
9. Лихтерман Л. Б. Классификация ЧМТ. Часть 3. Слагаемые диагноза ЧМТ и принципы его построения // Судебная медицина. 2015. Т. 1, № 4. С. 34—40.
10. 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—840.

11. Зайцев О. С., Гриненко О. А., Шагинян Г. Г. Ранние судорожные приступы и посттравматическая эпилепсия // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2010. № 4 (21). С.20—24.
12. Савицкий И. В., Миронов А. А., Мясковская И. В. Эндотелиальная дисфункция при посттравматической эпилепсии = Savitskiy I. V., Myronov A. A., Miaszkovskaja I. V. Endothelial dysfunction in post-traumatic epilepsy // *Jornal of Education, Health and Sport*. 2016; 6 (6); 245—252. eISSN 2391-8306. DOI: 10.5281/zenodo.55357.
13. Алексеенко Ю. В. Посттравматическая эпилепсия: проблемы диагностики, лечения и профилактики // *Медицинские новости*. 2006. № 11. С. 25—28.
14. Bramlett H. M., Dietrich W. D. Патология ишемического и травматического поражения мозга: сходство и различия // *Медицина неотложных состояний*. 2006. № 5. С. 36—43. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1036>.
15. Волохова Г. А., Стоянов А. Н., Вастьянов Р. С. Интенсификация процессов липопероксидации и угнетения активности антирадикальных механизмов как односторонние механизмы повреждения мозга // *Ліки України*. 2009. № 5 (131) / С. 92—97.
16. Герцев В. Н., Стоянов А. Н., Бочерова Т. И. Прикладные клинично-патогенетические аспекты междисциплинарного взаимодействия в диагностике и лечении сотрясения головного мозга // *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7 (5): 913—927. URL: <http://repo.odmu.edu.ua:80/xmlui/handle/123456789/2995>.
17. Translational Research in Traumatic Brain Injury / Laskowitz D., Grant G., editors. Chapter 14. Blood-Brain Barrier Pathophysiology following Traumatic Brain Injury. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor and Francis Group; 2016. DOI: <https://doi.org/10.1201/b18959>.
18. Песочина Э. А. Значение наследственно-конституциональных факторов в формировании отдаленных последствий черепно-мозговой травмы : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук. Харьков, 1989. 23 с.
19. Особенности синдрома вегетативной дистонии у пациентов с посттравматической эпилепсией // [В. Н. Гримайло, Т. А. Литовченко, Ю. В. Якубенко, Т. В. Маркова] // *Международный медицинский журнал*. 2015. № 3. С. 32—35.
20. 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.
21. Hervas S. T. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis // *Neurology*. 2002. 59 (9 Suppl 5): S21—6. DOI: 10.1212/wnl.59.9_suppl_5.s21.59(9 Suppl 5): S21—6.
22. 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, Vol. 739. P. 60—73. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb19807.x.
23. Неврология. Национальное руководство / Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И., Гехт А. Б. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 400 с.
24. Говард Гарднер. Структура разума: теория множественного интеллекта : пер. с англ. М.: «И. Д. Вильямс», 2007. 512 с.
25. Магницкая К. Б. Эпилептогенез и патогенетическая терапия // *Эпилепсия у детей: проблемы и решения : материалы междунар. конф. Волгоград*, 2007. С. 6—13.
26. Патология : руководство к практ. занятиям : учебное пособие / под ред. В. В. Новицкого, О. И. Уразовой. М., 2011. 336 с.
27. Вастьянов Р. С., Шандра О. А. Функціональна перебудова та зміна локалізації коркових моторних нейронів в умовах хронічної епілептичної активності // *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 3. С. 51—53.
28. Симптоматическая посттравматическая эпилепсия. Клиника, диагностика и лечение : методические рекомендации / Авакян Г. Н., Генералов В. О., Олейникова О. М. [и др.]. М., 2004. 40 с.
29. Гузева В. И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 568 с.
30. Генералов В. О. Эпилепсия и структурные повреждения мозга : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук. М., 2010. 35 с.
31. 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.
32. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study / Fazel S., Wolf A., Långström N. [et al.] // *The Lancet*. 2013. Vol. 382. No. 9905. P. 1646—1654. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60899-5.
33. Feeney D. M., Walker A. E. The prediction of posttraumatic epilepsy. A mathematical approach // *Arch Neurol*. 1979; 36: 8—12. DOI: 10.1001/archneur.1979.00500370038005.
34. Late seizures in patients with internal carotid and middle cerebral artery occlusive disease following ischaemic events / De Carolis P., D'Alessandro R., Ferrara R. [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984; 47 (12): 1345—1347. DOI: 10.1136/jnnp.47.12.1345.
35. Seizures after primary intracerebral hemorrhage / Faught E., Peters D., Bartolucci A. [et al.] // *Neurology*. 1989; 39: 1089—1093. DOI: 10.1212/wnl.39.8.1089.
36. Willmore L. J., Sybert G. W., Munson J. B. Recurrent seizures induced by cortical iron injection: a model of post-traumatic epilepsy // *Ann Neurol*. 1978; 4: 329—336. DOI: 10.1002/ana.410040408.
37. Aisen P. Some Physicochemical Aspects of Iron Metabolism. In: Ciba Foundation Symposium (Book Editors: R. Porter D. W. Fitzsimons). New York : Elsevier, 1976; (51): 1—17. DOI: 10.1002/9780470720325.ch1.

Надійшла до редакції 18.12.2019

АНТОНЕНКО Сергей Алексеевич, врач-невролог, научный сотрудник медико-биологического отдела Государственного предприятия «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины», г. Одесса, Украина; e-mail: anstoyanov@ukr.net

ANTONENKO Serhii, Physician-neurologist, Researcher of biomedical Department of the State Institution "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Odesa, Ukraine; e-mail: anstoyanov@ukr.net