

ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616.853:57.084/.085]:616.127-036

Колесова Н.А., Хайтович М.В.,
Аршиннікова Л.Л., Антоненко Л.І.,
Брюзгіна Т.С., Чухрай С.М.,
Литвиненко В.І., Сухарева Н.М.,
Жданова О.О.

МЕТАБОЛІЧНІ І СТРУКТУРНІ ЗМІНИ СЕРЦЯ ТА ЕРИТРОЦИТІВ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА КОРАЗОВОЇ МОДЕЛІ СУДОМНОГО СИНДРОМУ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме. Біохімічними, гістохімічними, патоморфологічними та електронно-мікроскопічними методами дослідження в експерименті на щурах лінії Вістар ($n=20$) з відтворенням коразолової моделі судомного синдрому визначено основні механізми ушкодження міокарда та еритроцитів. Встановлено, що розвиток патологічних змін серця відбувається за поєднання енергетичних зсувів та структурних змін, які відображають погіршення кровопостачання та контрактурні зміни кардіоміоцитів.

Ключові слова: коразоловий судомний синдром, метаболізм, структура, серце, еритроцити.

Судомний синдром у хворих є наслідком глибокого ураження головного мозку, яке може виникнути за різних етіологічних факторів. В експериментальних умовах судомна реакція розвивається з різних причин, найважливішими з яких є: подразнення головного мозку електричним струмом, інтоксикації (отруєння), механічна черепно-мозкова травма, гостра гіпоксія та ін. Вважають, що провідним патогенетичним чинником цієї реакції є набряк мозку.

В даний час спостерігається різке збільшення кількості хворих на епілепсію, в тому числі серед осіб середнього і літнього віку. Розпочинається епілепсія в 75% випадків у дитячому і підлітковому віці. Є потреба поглибленого вивчення як різних ланок патогенезу судомного синдрому, так і питань його терапії.

Клінічно виділяють 2 варіанти перебігу захворювання: велика епілепсія і мала епілепсія. Велика епілепсія характеризується потужними нервовими розрядами в усіх областях головного мозку. Великий напад продовжується не більше 5 хвилин; свідомість при цьому глибоко порушена (кома). Мала епілепсія охоплює таламокортикальну активуючу систему мозку. У хворого розвиваються судомні скорочення м'язів, зазвичай в області голови, особливо мигання очей. Малий судомний напад характеризується короткочас-

ним відключенням свідомості (декілька секунд), хворий при цьому не падає.

Показано, що в експериментальних умовах великий епілептичний напад відповідає електрошоковому судомному синдрому, а малий – коразоловому. Стан внутрішніх органів в цих ситуаціях мало досліджений, що утруднює оцінку механізмів розвитку цієї патології і розробку адекватних лікувальних фармакологічних схем.

Метою роботи було вивчення особливостей енергетичного обміну та структури серця й еритроцитів за коразолової моделі судомного синдрому у білих щурів.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведені на 20 щурах-самцях лінії Вістар масою 170-200 г. Судомний синдром відтворювали шляхом введення коразолу (пентилентетразол, Sigma, США) внутрішньоочеревинно в дозі 80 мг/кг ($n=10$). [1,2]

Проникність еритроцитарних мембран вивчали за показником мембранних процесів - осмотичною резистентністю еритроцитів (ОРЕ) методом Дейсі, принцип якого полягає у визначенні рівня гемолізу еритроцитів (в %) у серії забуферених гіпотонічних розчинів натрію хлориду (в розведеннях від 0,5% до 0,1%, рН 7,4). Ступінь гемолізу визначали у надосадній рідині (після центрифугування) на фотоелектроколориметрі КФК – 2

при зеленому світлофільтрі (540 нм). Показник OPE широко використовується для оцінки стабільності клітинних мембран при різній патології.

Рівень аденілових нуклеотидів в життєво важливих органах щурів визначали методом високочастотного електрофорезу на папері з наступною спектрофотометрією при довжині хвилі 260 та 290 нм. На підставі отриманих даних розраховували показники, які характеризують стан енергетичного обміну: суму аденілових нуклеотидів АТФ+АДФ+АМФ, співвідношення АТФ/АДФ, аденілатний енергетичний заряд Аткинсона (АЕЗ) за формулою $AEZ = (ATF + 1/2ADF) / (ATF + ADF + AMF)$; індекс фосфорилування (ІФ) за співвідношенням $IF = ATF / (ADF + AMF)$; порівнювальний коефіцієнт (Кпор.) за формулою $Kpor. = (ATF + AMF) / ADF$.

Гістохімічне вивчення активності окисно-відновних ферментів в міокарді проводили на криостатних зрізах свіжозамороженої тканини серця товщиною 10 мкм. Досліджували активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) за Нахласом і співав., лактатдегідрогенази (ЛДГ) за Гессом, Скарпеллі і Пірсом, а також НАД-Н ДГ та НАДФ-Н ДГ за Фарбером. Активність ферментів вивчали напівкількісним методом.

Патоморфологічне та електронномікроскопічне дослідження проведено за загальноприйнятими методиками.

Дослідження проникності клітинних мембран проводили на еритроцитах – найбільш чутливому індикаторі функціонального стану організму. Вони першими сприймають інформацію про навколишнє середовище. Тому саме їх широко використовують як скринінговий метод в якості моделі для оцінки стану мембранного апарату організму. Процеси, які відбуваються в еритроцитарній мембрані відображають аналогічні зміни в мембранах інших органів і тканин [3-7].

Вивчення жирнокислотного (ЖК) складу ліпідів тканини серця та крові проведено методом газорідинної хроматографії. Було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: С14:0 – міристинова, С 15:0 – пентадеканова С16:0 – пальмітинова, С17:0 – маргарінова, С18:0-стеаринова, С18:1- олеїнова, С18:2- лінолева, С18:3- ліноленова, С20:4- арахідонова. Отримані зразки тканин експериментальних тварин гомогенізували у фізіологічному розчині, після чого здійснювали газохроматографічний аналіз за методикою Яницької Л.В. та ін. (2005). Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання піків стандартних ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів проводили методом нормування площин піків метилових похідних ЖК та визначали їх вміст у відсотках.

Вірогідність отриманих результатів оцінювалася за t-критерієм Ст'юдента. Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорювання

Результати дослідження показали, що коразол у всіх щурів викликає помірні клоніко-тонічні судоми, які починалися через 5 - 7 сек. після введення препарату і закінчувалися через 2 – 5 хв. (окремі посмикування скелетної мускулатури тулуба та розвиток орально-лицьових судом).

Отримані результати по визначенню стану OPE при коразолових судамах у щурів представлені у таблиці 1.

Відмічено різкі зміни з боку OPE у щурів з коразоловими судамами. Так, гемоліз еритроцитів починає виявлятися вже у 0,45% розчині NaCl ($4,9 \pm 0,7\%$), тоді як еритроцити інтактних щурів при такій концентрації не лізуються. Значно зростає ступінь гемолізу стійких форм еритроцитів у 0,4%-му розчині ($51,4 \pm 3,1\%$ проти $27,2 \pm 3,4\%$ у інтактних, $p < 0,05$) та найстійкіших клітин – у 0,35% NaCl ($95,6 \pm 4,7\%$ проти

Таблиця 1

Осмотична резистентність мембран еритроцитів у щурів з моделлю коразолових судом

Показники	Концентрація розчину NaCl (%)				
	0.5	0.45	0.4	0.35	0.1
	Відсоток гемолізованих еритроцитів				
Інтактні (n=10)	0	0	$27,2 \pm 3,4$	$67,6 \pm 6,1$	100 ± 0
Інтактні+коразол (80 мг/кг) (n=10)	0	$4,9 \pm 0,7^*$	$51,4 \pm 3,1^*$	$95,6 \pm 4,7^*$	100 ± 0

* - вірогідність відносно групи контролю

67,6±6,1% у контролі, $p < 0,05$). Тобто, у 0,4% розчині він зростає на 89%, у 0,35%-му – на 41,4%. Такі зміни свідчать про збільшення кількості низькостійких клітин до гіпотонічного NaCl в зв'язку з різким зниженням їх резистентності та підвищенням проникності. Дані мембранодеструктивні процеси пов'язані з різким погіршенням під час судом стану дихальної і серцево-судинної систем та розвитком в зв'язку з цим гіпоксії як універсального неспецифічного синдрому при різних патологічних процесах в організмі, в тому числі і при судамах. Крім того, зростання проникності еритроцитарних мембран може бути обумовлено і збільшенням в крові під час судом кількості біологічно активних речовин різного походження та їх дією на клітинну мембрану.

Паралельно за моделювання коразолових судом вивчали зміни жирно кислотного складу ліпідів крові (плазми і еритроцитів), оскільки насичені ЖК відповідають за енергетику в біологічній мембрані, а поліненасичені ЖК є продуктами перексидного окислення ліпідів, від інтенсивності якого залежить стабілізація біологічних мембран.

Результати проведених газохроматографічних досліджень узагальнені в таблиці 2.

Як бачимо з таблиці 2, зміни жирнокислотного складу ліпідів крові (плазми і еритроцитів) у експериментальних щурів однонаправлені і характеризуються зростанням вмісту міристинової ЖК в 5 разів і на 65% відповідно, а також зниженням вмісту пальмітинової ЖК на 26% і на 47% відповідно.

Зростання міристинової ЖК за рахунок зниження пальмітинової ЖК може викликати порушення в ендокринній системі організму. В плазмі також встановлена невірогідна зміна вмісту лінолевої ЖК (зниження) і арахідонової ЖК (зростання), що мало впливає на рівень ПНЖК і не змінює співвідношення насичених і ненасичених ЖК. Така зміна вмісту поліненасичених ЖК в плазмі може обумовлювати порушення метаболізму есенціальних ЖК.

В ліпідах еритроцитів крові експериментальних щурів порівняно з контролем виявлено вірогідно знижений вміст стеаринової ЖК на 64% і зростання вмісту арахідонової ЖК на 66%, що може обумовлювати зростання ненасиченості ліпідного комплексу мембран еритроцитів за рахунок зростання рівня ПНЖК на 51%.

Така зміна поліненасичених ПНЖК в плазмі може свідчити про порушення мікрів'язкості ліпідного бішару біологічних мембран і бути причиною порушень ліпідного метаболізму та проникності мембран в цілому.

Відомо, що дезорганізація енергетичного обміну відіграє істотну роль у патогенезі епілепсії. Енергозабезпечення епілептичного нападу, ліквідація його наслідків, а також запуск природних протиепілептичних систем можуть призвести до виснаження енергетичних запасів організму. В даний час є відомості про метаболізм клітин мозку та крові при епілепсії [8,9,10].

Важливими показниками енергетичного обміну є рівень аденілових нуклеотидів (АН), так як вони є найважливішими факторами, що забезпечують спряження між процесами генерування і

Таблиця 2
Жирнокислотний спектр ліпідів крові (в %)

ЖК	Плазма				Еритроцити			
	норма	модель	Лік. 1	Лік. 2	норма	модель	Лік. 1	Лік. 2
C _{14:0}	1,8 ± 0,1	9,0 ± 0,5*	10,5 ± 1,0*	21,2 ± 1,0*	6,1 ± 0,9	10,1 ± 1,0*	5,7 ± 0,5	5,7 ± 0,6
C _{15:0}	0,7 ± 0,05	2,5 ± 0,3	2,5 ± 0,3	1,9 ± 0,3	1,2 ± 1,6	2,1 ± 0,3	1,9 ± 0,3	1,1 ± 0,1
C _{16:0}	25,8 ± 1,5	19,1 ± 1,0*	17,8 ± 1,0*	24,5 ± 1,5	28,0 ± 2,5	14,8 ± 1,0*	19,3 ± 1,0*	27,9 ± 1,5
C _{17:0}	2,2 ± 0,5	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,5 ± 0,07	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1
C _{18:0}	7,6 ± 0,8	7,1 ± 0,5	6,2 ± 0,5	7,4 ± 0,7	15,7 ± 2,3	5,6 ± 0,5*	6,0 ± 0,5*	8,8 ± 0,8*
C _{18:1}	10,2 ± 1,0	8,4 ± 0,5	8,1 ± 0,5	9,0 ± 0,9	8,0 ± 1,2	6,3 ± 0,5	6,0 ± 0,5	9,0 ± 0,9
C _{18:2}	10,4 ± 1,0	8,8 ± 1,0	12,4 ± 1,0	10,5 ± 1,0	8,5 ± 1,1	7,6 ± 0,7	8,1 ± 0,5	9,2 ± 0,7
C _{18:3}	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,2 ± 0,03	0,3 ± 0,05	0,2 ± 0,05	0,3 ± 0,05
C _{20:4}	40,6 ± 1,5	43,7 ± 1,5*	41,2 ± 1,6	23,8 ± 1,5*	31,8 ± 2,9	52,7 ± 1,3*	52,2 ± 1,6*	37,5 ± 1,6
УНЖК	36,6 ± 1,8	38,3 ± 2,0	37,5 ± 1,6	55,8 ± 1,8*	51,6 ± 4,2	33,1 ± 2,0*	33,5 ± 1,8*	44,0 ± 2,0
УННЖК	63,8 ± 1,8	61,7 ± 2,0	62,5 ± 1,6	44,2 ± 1,8	48,1 ± 3,1	66,9 ± 2,0*	66,5 ± 1,8*	56,0 ± 2,0
УПНЖК	51,7 ± 1,6	53,3 ± 1,6	54,4 ± 1,3	35,2 ± 1,6*	40,1 ± 3,2	60,6 ± 1,8*	60,5 ± 1,5*	47,0 ± 1,8*

* - $p < 0,05$ порівняно з контролем

використання енергії і мають суттєвий вплив на клітинний метаболізм в цілому.

Проведені біохімічні дослідження показали, що в серці щурів після відтворення моделі коронарних судом вірогідно знижується вміст АТФ (на 41%), АДФ (на 49%), АМФ (на 58%) і суми АН (на 48%) порівняно з інтактною групою тварин. Розрахункові показники не відрізнялися від контролю (табл. 3).

Аналіз проведених досліджень показав, що за моделювання коронарних судом спостерігається послаблення енергоутворюючої функції мітохондрій кардіоміоцитів і депресія в них енергообміну, яка характеризується, перш за все, суттєвим зниженням вмісту АТФ. Концентрація АДФ і АМФ у серці щурів також була зниженою після відтворення патологічного процесу.

Отримані результати свідчать про наявність синдрому гіпоенергетизму при коронарному судомному синдромі і узгоджуються з результатами інших авторів про пригнічення енергетичного обміну в тканинах мозку щурів з генералізованими нападами судом, що викликаються дією електричного подразника [9] та в плазмі крові у хворих на епілепсію [10-11].

Встановлені зміни енергетичного обміну міокарда та проникності мембран еритроцитів поєднуються з виявленим комплексом результатів гістохімічних, патоморфологічних та ультраструктурних змін серця експериментальних щурів. В патологічному процесі задіяні судини гемомікро-

циркуляторного русла та кардіоміоцити. При цьому спостерігаються міжм'язеві капіляри зі звуженими просвітами, більшість яких не містить елементів крові. В поодиноких просвітах капілярів виявлені дрібні скупчення еритроцитів з конгруентними поверхнями. Діаметри дрібних артеріальних гілок коронарних судин та артеріол нерівномірно зменшені з поодинокими клітинами крові; просвіти більшості венул пусті. Все це свідчить про порушення кровообігу в міокарді під час нападу судом і може слугувати підґрунтям розвитку в ньому циркуляторної гіпоксії. Кардіоміоцити локально контрактурно змінені з гіперхромними пікноморфними ядрами.

Ці структурні зміни розвиваються на фоні порушення енергетичного метаболізму міокарда (таблиця 4).

Активність СДГ в кардіоміоцитах правих і лівих відділів серця вірогідно знижується з $2,65 \pm 0,03$ одиниць активності (од. акт.) до $2,25 \pm 0,02$ од. акт. При цьому в саркоплазмі кардіоміоцитів відмічалось зменшення кількості темносиніх зерен диформагану, нерівномірне збільшення їхніх розмірів.

Паралельно підвищувалась активність ферментів гліколізу, про що свідчить збільшення в саркоплазмі кардіоміоцитів зерен кінцевого продукту гістохімічної реакції, а також лінійного диформагану з $2,2 \pm 0,04$ од. акт. в контролі, до $2,45 \pm 0,01$ у піддослідних тварин. Підвищення в кардіоміоцитах активності ЛДГ в умовах погір-

Таблиця 3

Рівень аденілових нуклеотидів в серці щурів з моделлю коронарних судом ($M \pm m$)

Показники	Групи тварин	
	Інтактні (n=8)	Коронарні судоми (n=6)
Серце		
АТФ, ммоль/кг	$2,35 \pm 0,42$	$1,38 \pm 0,09^*$
АДФ, ммоль/кг	$1,84 \pm 0,16$	$0,94 \pm 0,09^*$
АМФ, ммоль/кг	$1,47 \pm 0,15$	$0,62 \pm 0,06^*$
АТФ+АДФ+АМФ, ммоль/кг	$5,66 \pm 0,39$	$2,94 \pm 0,17^*$
АТФ/АДФ	$1,30 \pm 0,13$	$1,61 \pm 0,18$
АЕЗ Аткинсона	$0,57 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,02$
Індекс фосфорилування	$0,71 \pm 0,07$	$0,92 \pm 0,07$
Порівняльний коефіцієнт	$2,19 \pm 0,21$	$2,35 \pm 0,30$

Примітка: * - вірогідність ($p < 0,05$) по відношенню до групи контролю.

Таблиця 4

Гістохімічний показник активності окисно-відновних ферментів в міокарді щурів з коразоловою моделлю судомного синдрому (од. активності; M±m; P)

Групи тварин	ФЕРМЕНТИ		
	СДГ	ЛДГ	НАД-Н ДГ
Контроль n=7	2,65±0,03	2,20±0,01	2,70 ±0,03
1 місяць n=7	2,25±0,02*	2,45±0,01*	2,65±0,02

* - P<0,05 порівняно з контролем.

шеного кровопостачання можна розцінювати як розвиток компенсаторно-приспосувальних реакцій при зниженні тканинного дихання. Таке підвищення рівня гліколізу дає можливість лише незначного зниження активності метаболічних шляхів термінального окиснення, що документується зниженням активності НАД-Н ДГ з 2,70±0,03 од. активності в контролі до 2,65±0,02 од. активності в експерименті.

Ультраструктурний аналіз показав, що для розвитку патологічних змін міокарда за моделюванням коразолових судом найбільш характерною особливістю є перескорочення кардіоміоцитів. Ознаками цього є зменшені розміри цих клітин та округла або витягнута, залежно від площини зрізу, форма, складчастість їх сарколемальної поверхні, стан міофібрилярного апарату. На значній площі міокарда спостерігаються порушення звичайної будови саркомерів, які набувають різної поширеності і виразності. Більшість саркомерів мають зменшені розміри, внаслідок зближення Z-ліній. В деяких місцях ділянки Z-ліній, де прикріплюються актинові міофібрили, потовщені та зруйновані. Змінені і вставні диски, в яких відмічається збільшення довжини десмосомальних контактів при зменшенні відстані між ними. Перераховані зміни свідчать про розвиток суттєвих порушень скорочувальної функції міокарда.

В мітохондріях кардіоміоцитів відбуваються часткові зміни крист з нерівномірним їх руйнуванням, що є ультраструктурним підґрунтям енергетичних змін органу.

Таким чином, результати наших комплексних досліджень показали, що за моделювання коразолових судом в міокарді розвиваються патологічні зміни, що охоплюють як судини гемомікроциркуляторного русла, так і скоротливий міокард і свідчать про розвиток ішемізації міокарда, гіпоксії та структурних змін. Слід відмітити також ушкодження проникності мембран еритроцитів та зміни їх жирнокислотного складу, що відображає розвиток патології мембран життєво важливих органів в цілому. Тому фармакологічна корекція судом повинна включати не лише використання протисудомних препаратів, а й корекцію енергетичних порушень, що розвиваються в організмі.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у щурів за умов експериментальної моделі коразолових судом розвиваються мембранодеструктивні процеси, які виявляються підвищенням мембранної проникності еритроцитів в зв'язку із зниженням їх осмотичної резистентності.
2. В умовах відтворення коразолових судом розвивається зміна співвідношення насичених і ненасичених ЖК за рахунок зміни міристинової, пальмітинової ЖК, олеїнової ЖК та суми ПНЖК, що може слугувати доказом порушення ліпідного метаболізму.
3. Структурним підґрунтям становлення патології міокарда є поєднана зміна мікросудин та скоротливого міокарда із основним акцентом на розвиток контрактурних змін кардіоміоцитів та спазму міжм'язевих капілярів, що обумовлює погіршення кровообігу та зменшення постачання кисню до робочих клітин.
4. Структурні зміни міокарда розвиваються на фоні енергетичних зсувів, які гістохімічно виявляються вірогідним зниженням в кардіоміоцитах активності СДГ та підвищенням – ЛДГ, що відображає розвиток в міокарді ознак тканинної гіпоксії. Біохімічно встановлене також зростання розпаду та зниження синтезу АТФ. Все це свідчить про наявність за відтворення коразолової моделі судомного синдрому гіпоенергетизму.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА И ЭРИТРОЦИТОВ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ КОРАЗОВОЙ МОДЕЛИ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА

Колесова Н.А., Хайтович Н.В., Аршинникова Л.Л., Антоненко Л.И., Брюзгина Т.С., Чухрай С.М.,
Литвиненко В.И., Сухарева Н.М., Жданова О.О.
Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

Резюме. Биохимическими, гистохимическими, патоморфологическими и электронномикроскопическими методами исследования в эксперименте на крысах линии Вистар (n=20) установлены основные механизмы повреждения миокарда и эритроцитов при воспроизведении коразоловой модели судорожного синдрома. Установлено, что развитие патологических изменений сердца происходит с параллельными энергетическими и структурными изменениями, которые отражают ухудшение кровоснабжения и контрактурные изменения кардиомиоцитов.

METABOLIC AND STRUCTURAL DISTURBANCE IN HEART AND ERYTHROCYTES OF WHITE RATS WITH THE CORAZOL MODEL OF CONVULSIVE SYNDROME

Kolesova N.A., Khaitovich M.V., Arshynnikova L.L., Antonenko L.I., Bruzgina T.S.,
Chuhraj S.M., Litvinenko V.I., Suhareva N.M., Jdanova O.O.
Bogomolets National Medical University

Abstract. Basic mechanisms of damage heart and erythrocytes were fixed by means of biochemical, histochemical, pathomorphological and electron microscopy methods of researches in experiment on rats (Vistar line, n=20) with the corazol model of convulsive syndrome. It's fixed that development pathological changes in heart is taken by means of the unification energy displacement and structural change and it reflect the change for the worse in blood supply and contractual change of cardiomyocytes.

Список використаної літератури

1. Ницинская Л.Е. Изучение противосудорожного действия белка теплового шока 70 кДа в моделях генерализованной эпилепсии у крыс // Автореф. дис. канд. биол. наук: 03.03.01 – СПб., 2010. – 22 с.
2. Баришполец В.В. Изучение поведенческих эффектов производных 3,4-диметоксифенилэтиламина // Автореф. дис. канд. биол. наук: 14.00.25 – СПб., 2009. – 22 с.
3. Сурина Н.М. Физиолого-генетическое исследование предрасположенности к катаlepsии // Автореф. канд. дисс. М., 2011. – 20 с.
4. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск, 2004. – 263с.
5. Васильева Е.М. Биохимические особенности эритроцита. Влияние патологии (обзор литературы) // Биомедицинская химия. – 2005. – Т.51. вып.2. – С. 118-126.
6. Соловйов А.І. Хвороба як патологія клітинних мембран // Ліки та життя. Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес. Київ, 15 – 18 лютого 2005р. Тез. доп. – с.58.
7. Базарнова М.А. Клінічна лабораторна діагностика: практичні заняття з клінічної біохімії. – К.: Вища школа, 1994. – 432с.
8. Браун Т., Холенс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство. Пер. с англ. М.: Изд-во “БИНОМ”, 2006. – 288 с.
9. Погодаева В.К., Туманова Л.Н. Окислительное фосфорилирование в коре и ствольной части мозга крыс по фазам электросудорожного и аудиогенного припадков // Укр. біохімічний журнал. - 1974. - № 2. - С. 107-112.
10. Дубенко А. Е. Состояние активности органоспецифических ферментов у больных эпилепсией // Журнал психиатрии и медицинской психологии. - 1999. - № 1(5). - С. 41-46.
11. Дубенко А.Е. Роль нарушений энергетического обмена в развитии эпилептической энцефалопатии // Журнал психиатрии и медицинской психологии. - 2000. - № 1(7). - С. 92-94.