

УДК 616.831.31-009.24-053.31

В.Ю. Мартинюк², Т.К. Знаменська¹, В.Б. Швейкіна¹

Патофізіологічні механізми розвитку епілепсії та особливості епілептогенезу в незрілому мозку

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О. М. Лук'янової», м. Київ²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.2(114): 26-39. doi 10.15574/SP.2021.114.26

For citation: Martyniuk VYu, Znamenska TK, Shveikina VB. (2021). Pathophysiological mechanisms of development of epilepsy and special features of epileptogenesis in the immature brain. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(114): 26-39. doi 10.15574/SP.2021.114.26

Висвітлено актуальну проблему неонатології та дитячої неврології — судом в новонароджених і дітей раннього віку.

Проаналізовано наукову літературу про патогенетичні механізми розвитку епілептичного процесу, який базується на особливостях анатомо-фізіологічних механізмів функціонування клітин головного мозку, зокрема, у новонароджених і дітей раннього віку.

Описано нові патофізіологічні дані щодо підвищеної збудливості мозку, який розвивається. Показано, що реалізація механізму підвищеної збудливості фетального мозку може бути обумовлена особливостями функціонування NMDA, AMPA, кайнатних рецепторів, особливостями локалізації іонних каналів у різних структурах мозку. Підкреслено парадоксальну (збуджувальну, деполаризуючу) роль гамма-аміномасляної кислоти, що зумовлено особливостями активації хлорних ко-транспортів.

Визначено особливості формування епілептичного процесу в новонароджених і дітей раннього віку. Виокремлено причини розвитку судом в новонароджених. Розглянуто класифікацію й клінічні фенотипи неонатальних судом. Підкреслено, що судом в новонароджених рідко мають розгорнуту клінічну картину і часто представлені абортивними або фокальними нападами, що пов'язано з онтогенетичними особливостями фетального мозку, а саме: незавершеністю до моменту народження корково-нейрональної організації, синаптогенезу й мієлінізації його структур, недостатністю розвитку комісуральних міжпівкульних зв'язків, нерівномірною представленістю у корі іонних каналів разом із відносно добре сформованою лімбіко-ретикулярною системою та її зв'язком зі стовбуровими структурами. Наголошено, що незважаючи на різноманітні клінічні прояви, в новонароджених виділено чотири основні типи нападів: субтильні (стерті, абортивні, фрагментарні), клонічні, тонічні та міоклонічні.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджений, головний мозок, патофізіологія, судом, епілепсія, огляд.

Pathophysiological mechanisms of development of epilepsy and special features of epileptogenesis in the immature brain

V.Yu. Martyniuk², T.K. Znamenska¹, V.B. Shveikina¹¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The article is devoted to the urgent problem of neonatology and pediatric neurology — seizures in newborns and young children.

The work analyzes the scientific literature on the pathogenetic mechanisms of the development of the epileptic process, which is based on the anatomical and physiological mechanisms of the functioning of brain cells, in particular, in newborns and young children.

New pathophysiological data on the increased excitability of the developing brain are described. It has been shown that the implementation of the mechanism of increased excitability of the fetal brain may be due to the peculiarities of the functioning of NMDA, AMPA, kainate receptors, and the peculiarities of the localization of ion channels in different brain structures. The paradoxical (exciting, depolarizing) role of gamma-aminobutyric acid, which is due to the peculiarities of the activation of chlorine co-transporters, is emphasized.

The features of the epileptic process in newborns and young children have been determined. The reasons for the development of seizures in newborns are emphasized. The classification and clinical phenotypes of neonatal seizures are considered. It is emphasized that the convulsions in newborns rarely have a deployed clinical picture and are often represented by abortive or focal seizures, which is associated with the ontogenetic features of the fetal brain, namely: incomplete by the time of the birth of a cortical-neural organization, synaptogenesis and myelination of its structures, insufficiency of the development of commissural intermetrous bonds, uneven representation in the cortex of ion channels with a relatively well-formed limbico-reticular system and its bond with a brain barrel. It was noted that despite various clinical manifestations, the newborn has four main types of seizures: subtitle (erased, abortive, fragmentary), tonic, clonic and myoclonic.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: newborn, brain, pathophysiology, seizures, epilepsy, review.

Патофизиологические механизмы развития эпилепсии и особенности эпилептогенеза в незрелом мозге

В.Ю. Мартинюк², Т.К. Знаменская¹, В.Б. Швейкина¹¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины имени академика Е.М. Лукьяновой», г. Киев²Национальный университет охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

Освещена актуальная проблема неонатологии и детской неврологии — судороги у новорожденных и детей раннего возраста.

Проанализирована научная литература о патогенетических механизмах развития эпилептического процесса, который базируется на анатомо-физиологических механизмах функционирования клеток головного мозга, в частности, у новорожденных и детей раннего возраста.

Описаны новые патофизиологические данные по поводу повышенной возбудимости развивающегося мозга. Показано, что реализация механизма повышенной возбудимости фетального мозга может быть обусловлена особенностями функционирования NMDA, AMPA, кайнатных рецепторов, особенностями локализации ионных каналов в разных структурах мозга. Подчеркнута парадоксальная (возбуждающая, деполаризирующая) роль гамма-аминомасляной кислоты, обусловленная особенностями активации хлорных ко-транспортёров.

Определены особенности формирования эпилептического процесса у новорожденных и детей раннего возраста. Подчеркнуты причины развития судорог у новорожденных. Рассмотрена классификация и клинические фенотипы неонатальных судорог. Подчеркнуто, что судороги у новорожденных редко имеют развернутую клиническую картину и часто представлены абортивными или фокальными припадками, что связано с онтогенетическими особенностями фетального мозга, а именно: незавершенностью к моменту рождения корково-нейрональной организации, синаптогенеза и миелинизации его структур, недостаточностью развития комісуральних міжполушарних зв'язків, нерівномірною представленістю в корі іонних каналів с відносно хорошо сформованою лімбіко-ретикулярною системою і її зв'язком со стовблом мозгу. Отмечено, что несмотря на различные клинические проявления, у новорожденных выделено четыре основных типа припадков: субтильные (стертые, абортивные, фрагментарные), тонические, клонические и миоклонические.

Автори заявляють об отсу́тстві конфлікту інтересів.

Ключевые слова: новорожденный, головной мозг, патофизиология, судороги, эпилепсия, обзор.

Епілепсія та епілептичний синдром є однією з актуальних проблем дитячої неврології. Рівень поширеності епілепсії в популяції становить 0,5–1% [80]. Проте приблизно у 5–6% дітей протягом життя виникають ті або ті напади, що приблизно в 5 разів частіше, ніж у популяції загалом [9].

Неонатальні судоми — вікозалежні напади, які розвиваються в перші 4 тижні життя в доношених новонароджених і до 44-го тижня скорегованого віку в передчасно народжених дітей [3,48,85].

Здебільшого час дебюту неонатальних судом — перший тиждень життя (80%). У передчасно народжених дітей ризик розвитку судом вищий, ніж у народжених вчасно, причому він зростає в міру зменшення гестаційного віку та маси тіла дитини при народженні [69,70]. Серед доношених дітей частота неонатальних судом коливається від 0,7% до 2,7% на 1000 живих новонароджених, проте в передчасно народжених — від 57,5% до 132% на 1000 немовлят [1].

Це пояснюється передусім незрілістю нейрогліальних структур (переважно кори головного мозку), механізмів гальмівного контролю за нейрональною активністю, недостатністю процесів мієлінізації, високою гідрофільністю мозкової паренхіми й проникністю клітинних мембран, лабільністю поза- і внутрішньочерепних гомеостатичних механізмів [45].

Останні наукові досягнення в патофізіології епілепсії засвідчують доцільність висвітлення проблеми епілепсії в ширшому аспекті.

Епілепсія — захворювання головного мозку, яке характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними й соціальними наслідками цього стану. Визначення епілепсії потребує наявності щонайменше одного епілептичного нападу (ILAE, 2017) [19].

Концептуально епілепсія — хвороба головного мозку, яка визначається такими умовами:

- 1) принаймні два неспровоковані (або рефлекторні) напади з інтервалом понад 24 год;
- 2) один неспровокований (або рефлекторний) напад та ймовірність подальших нападів, подібна загальному ризику рецидиву (щонайменше 60%) після двох неспровокованих нападів упродовж наступних 10 років;
- 3) діагностика епілептичного синдрому [19].

Епілептичний синдром — окрема форма епілепсії, яка характеризується типовим віком

дебюту (вікозалежність), типовою комбінацією варіантів епілептичних нападів, типовим перебігом і відповіддю на терапію. Епілептичний синдром може характеризуватися типовим електроенцефалографічним (ЕЕГ)-патерном у міжприпадковий період.

Необхідно узгодити позицію фахівців, які вивчають проблему епілепсії в дітей, щодо визначення термінів «**судом**», «**приступ**» і «**напад**». У «Термінологічному словнику з епілепсії», підготовленому експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я (А. Гасто, 1973), наведено такі дефініції [20]:

судом (або спазм) — будь-яке переривчасте мимовільне скорочення м'язів. Залежно від тривалості скорочення та послаблення м'язів виділяють тонічні судоми, які супроводжуються тривалим спазмом; клонічні судоми — чергування швидкозмінних фаз скорочення та послаблення; тоніко-клонічні судоми — різні поєднання попередніх фаз; міоклонічні судоми — швидкі, блискавичні скорочення окремих м'язів або м'язових груп;

приступ (або пароксизм) — раптове погіршення стану здоров'я, яке супроводжується епізодом хвороби або різким загостренням хронічного хворобливого стану;

напад (або припадок) — приступ церебрального походження, який виникає на тлі повного здоров'я або за раптового погіршення хронічного патологічного стану. Напад клінічно проявляється патологічними феноменами (моторними, сенсорними, вегетативними або психічними), які раптово виникають, внаслідок тимчасової дисфункції окремої ділянки або всього головного мозку.

Напади поділяють на **епілептичні**, як наслідок надмірних нейрональних розрядів, і **неепілептичні**.

У дитячому віці на практиці напади переважно розглядають як складову різноманітних захворювань, що супроводжуються епілептичною реакцією, судомним варіантом енцефалічної реакції, епілептичним синдромом (як клінічним проявом захворювань центральної нервової системи (ЦНС) різного генезу), епілепсії (як хвороби), епілептичного статусу [10,45].

Судомний синдром визначають як універсальну реакцію організму на різноманітні патогенні впливи. Цей термін також застосовують при появі перших судом у немовлят або в дітей раннього віку. Надалі ці стани слід диференціювати між епілепсією та різними варіантами епілептичних синдромів.

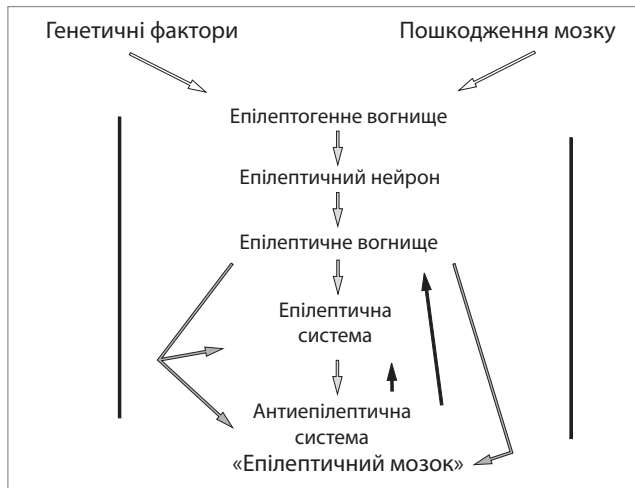


Рис. 1. Взаємодія епілептичного вогнища з про- і протиепілептичними системами, генетичними чинниками та uszkodженням мозку

Епілепсія є захворюванням, яке розвивається на основі генетично детермінованої схильності в комбінації з екзогенними чинниками, що визначають її наявність у клінічній формі. Синхронізація нейронів у всіх частотних діапазонах є генетично детермінованою фенотиповою передумовою розвитку захворювання за епілептичним типом [28,94].

Більшість дослідників провідну роль у генезі захворювання відводять спадковому чинникові. За даними С. Давиденкова (1937), імовірність успадкування епілепсії в родині становить 4,9%, на думку W. Lennox, — 2,5% [39,96].

Нині в неврології, зокрема в дитячій, загально-визнаною залишається концепція «ланцюгового патогенезу епілепсії» Г.Б. Абрамовича (1969), згідно з якою, несприятлива спадковість призводить до того, що шкідливі чинники перинатального періоду набувають патогенного значення.

Епілепсія — гетерогенна група захворювань. До обов'язкових умов виникнення будь-якої форми епілепсії належить формування (унаслідок успадкування і/або екзогенних чинників) патофізіологічного феномену епілептичного вогнища і/або епілептичної системи (групи нейронів, здатних до самозбудження й поширення гіперсинхронних розрядів).

Теоретична ймовірність формування епілептичного вогнища в дитячому віці проходить через певну послідовність фізіологічних і патофізіологічних змін: судомна готовність (СГ) → підвищена СГ → патологічно підвищена СГ → епілептична активність → епілептогенне вогнище → епілептичне вогнище → епілептична система → «епілептичний мозок» [10,45].

В.А. Карлов та інші науковці поглибили вищезазначені патофізіологічні тлумачення

розглянутої проблеми. У розвитку епілепсії виділяють чотири послідовні **фази нейрофізіологічних і нейроморфологічних змін**: утворення епілептогенного вогнища, епілептичної системи та епілептизація головного мозку (рис. 1) [29].

Вивчення **патофізіологічних механізмів** розвитку епілептичного процесу ґрунтується на обізнаності науковців щодо основ анатомо-фізіологічних механізмів функціонування ЦНС.

Як відомо, поверхня тіла, дендритів і аксонів нервової клітини покрита мембраною. За електричними властивостями внутрішньоклітинна речовина й екстрацелюлярне середовище є електролітами. Мембрана нейронів слугує ізолятором для струмів і напруг у нервовій системі в стані спокою.

Ферментні системи нейронів здійснюють обмін речовин, енергія яких забезпечує спрямований потік іонів через канали мембрани нейрона. Унаслідок, у навколишньому середовищі нейрона накопичується надлишок позитивних іонів, який забезпечує в стані спокою різницю потенціалів між екстраклітинним і внутрішньоклітинним простором, що становить у середньому 70 мВ (потенціал спокою), внутрішнє середовище клітини стає зарядженим менш позитивно щодо зовнішнього. Основні іони, що визначають різницю потенціалів, — це K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- та інші. Більшість цієї різниці потенціалів визначена надлишком іонів Na^+ у позаклітинному просторі та K^+ у внутрішньоклітинному просторі. Ця різниця потенціалів є фоном і умовою, що визначає розвиток основних збудливих і гальмівних процесів у нейроні. Збудження або гальмування нейрона в нормі розвивається внаслідок тих впливів, які приходять до нього від інших нейронів через синапси. Більшість синапсів розташовані на дендритах нейрона, меншість — на тілі, незначна кількість — на аксонах, переважно в зоні їхніх закінчень.

Процес збудження нейрона відбувається таким чином: під впливом збуджувального нейротрансмітера, що виділився із синаптичної пляшки, у рецепторних системах постсинаптичної мембрани виникає низка постсинаптичних перетворень, які змінюють проникність мембрани для іонів. Унаслідок цього іони Na^+ надходять усередину клітини, а іони K^+ — в екстрацелюлярний простір, причому кількість проникаючих іонів натрію вища за кількість іонів калію. У зв'язку з цим різниця потенціалів між внутрішньо- і позаклітинним

простором зменшується, відбувається **деполяризація** мембрани нейрона.

Гальмівні нейротрансмітери змінюють стан мембрани так, що різниця концентрації позитивно заряджених іонів між сторонами мембрани стає більшою, тобто відбувається **гіперполяризація** мембрани. У природних умовах рівень відхилення потенціалу визначається комбінацією збуджувальних і гальмівних синаптичних впливів.

При досягненні деполяризацією певного критичного рівня, який називають **порогом збудження** нейрона, виникає якісна зміна проникності мембрани в такий спосіб, що вихід калію в позаклітинний простір і проникнення натрію всередину клітини різко активується і набуває властивості самопідтримуваного процесу, який поширюється на сусідні ділянки мембрани нейрона. Виникає короточасна інверсія потенціалу мембрани, так що внутрішнє середовище на короткий час виявляється зарядженим більш позитивно за зовнішнє. Ця зміна потенціалу характеризується високоамплітудним відхиленням позитивної полярності й називається **«спайк»** (від англ. *spike* — пік, вістря).

У **патофізіології розвитку епілепсії** лежить спонтанна мембранна нестабільність нейронів кори великих півкуль, яка призводить до виникнення на клітинній мембрані **пароксизмально-го деполяризаційного зсуву**. При цьому настає раптова пролонгована деполяризація нейрона.

Тенденція до деполяризації епілептогенних нейронів зумовлена так званою надчутливістю, до якої призводять нестабільність мембрани або порушення метаболізму нейрона; порушення регуляції концентрації екстраклітинних іонів і/або трансмітерів, що визначає їхній дисбаланс і, як наслідок, підвищення нейронної збудливості, схильності нейронних мереж до посилення збудливості внаслідок дефіциту інгібіторних (лат. *inhibere* — затримувати, пригнічувати) впливів [6,17].

У роботах Д. Аванціні показано, що генерація епілептичних розрядів є прямим наслідком дисфункції натрій-, калій-, кальцій-іонних каналів [2].

Підвищений рівень збуджувальних деполяризаційних процесів в ураженій зоні призводить до накопичення іонів калію в екстраклітинному просторі, який спричиняє надлишкову і довготривалу деполяризацію мембран нейронів [55] і стимулює проліферацію глії. Гліоз, своєю чергою, порушує організацію міжнейрон-

них синаптичних контактів, що призводить до додаткової нестабільності мембрани нейронів.

Сукупність **«епілептогенних»** і **«епілептичних» нейронів**, організованих у нейронні ансамблі, становить **епілептичне вогнище**. Для нього характерним є підвищення синаптичної провідності внаслідок зміни синаптичного апарату, синхронність і синфазність розрядів [94]. Результатом цих змін є здатність епілептичного вогнища генерувати гіперсинхронний розряд.

Ступінь епілептизації нейронів в епілептичному і/або епілептогенному вогнищі різний. Максимально епілептизовані нейрони, що мають здатність давати майже постійні стереотипні розряди з короткими інтерспайковими інтервалами, розглядаються як пейсмекери епілептичної активності. Менш епілептизовані нейрони можуть залучатися до епілептичного збудження під впливом пейсмекерних нейронів та інших факторів. Унаслідок цього кількість нейронів, охоплених епілептичним збудженням, може бути достатньою для виникнення епілептичного нападу.

Такі **структурні зміни нейронів епілептичного вогнища**, як відсутність дендритних шипиків, згладженість поверхні дендритів, редукція дендритних закінчень і, відповідно, перевага аксосоматичних типів синапсів, які характеризуються легкістю запуску мембранних потенціалів, а також вибіркоче «випадіння» ГАМК-ергічних синаптичних терміналей [87] розглядаються як морфологічні прояви часткової нейронної деаферентації, яка зумовлює надчутливість нейронів кори до сприйняття гіперсинхронних розрядів, визначає підвищену спонтанну нейронну активність і чутливість синаптичних рецепторів [28].

Водночас має місце розгалуження аксонів із формуванням мереж зворотних впливів — зі зворотними збуджувальними і гальмівними циклами. Унаслідок цього нейрони в епілептичному вогнищі виключаються з нормальної інтегративної діяльності, їх збудження замикається один на одному.

Основною властивістю епілептичного вогнища є його детермінантний характер, здатний нав'язувати режим своєї роботи іншим відділам мозку [34]. Це призводить, з одного боку, до формування вторинних і третинних епілептичних вогнищ, а з іншого — до зміни інформаційної функції нейронів усього мозку.

Поширення епілептичної активності з вогнища можливе через дифузію речовини, яка вивільняється і дає збуджувальний ефект

(наприклад, глутамату), а також унаслідок горизонтального або вертикального проведення епілептичного розряду в структурах мозку. Горизонтальне проведення здійснюється в корі шляхом залучення інтернейронів; вертикальне поширення епілептичної активності відбувається з первинного коркового вогнища в таламус та інші генералізовані субкортикальні та стовбурові утворення з подальшим поверненням в обширні ділянки кори через таламокортикальні та інші стовбурово-кортикальні й підкорково-коркові шляхи, а також через комісуральні шляхи з однієї півкулі в іншу.

Сукупність механізмів, що перешкоджають поширенню й генералізації епілептичної активності, називають антиепілептичною системою.

Антиепілептична система представлена передусім структурами мозкового стовбура, зокрема його каудальним відділом [28], а також гіпоталамуса, хвостатого ядра, мозочка, які мають інгібіторну функцію. Активація цих структур відбувається під впливом кортикофугальних імпульсів, а інгібіторний вплив на епілептичну активність вони здійснюють за допомогою гальмівних колатеральних впливів, що викликають гіперполяризацію коркових нейронів [44,54,72].

«Прорив» епілептичної активності з вогнища з розвитком клінічних проявів хвороби свідчить про недостатність антиепілептичних активаційних механізмів і стійке формування **епілептичної системи**.

У процесі епілептизації мозку мають значення ті самі механізми, що і в епілептичному вогнищі, проте вони виникають за його межами. Так, недостатність антиепілептичної системи призводить до повторення епілептичних розрядів, тобто «бомбардування» великої кількості нейронів мозку надмірними розрядами. Це передусім викликає значні функціональні перебудови: надлишкову діяльність нейронних мембран, зміну синаптичних зв'язків та інформаційної функції нейронів мозку в цілому.

В основі механізму порушення інформаційної функції нейронів, що призводить до епілептичного типу перекодування інформації й залучення мозку в гіперсинхронічну активність, лежить підвищена готовність мозку включатися в ауторитмічну активність, пов'язану зі збільшенням інтенсивності реакції нейронів під впливом стимулу [93].

Надалі важливу роль відіграє функціональне виснаження інтернейронів, які в нормі здійснюють селекцію імпульсів, що надходять до

нейронів. Унаслідок порушення переробки сигналів нейрони специфічно перекодовують аферентні стимули, що призводять до генерації у всій масі мозку епілептичної активності. Виникає постійний самопідтримуваний процес, пов'язаний зі значними перебудовами на біохімічному та молекулярному рівнях.

Завершення формування епілептичної системи супроводжується порушенням обмінних та нейромедіаторних процесів, мікроциркуляції в головному мозку, наростанням атрофії мозку й активації імунних реакцій нейроспецифічної спрямованості.

Загальноновизнано, що в основі виникнення патологічних явищ у мозку, зокрема при формуванні епілептичного вогнища, лежать біохімічні порушення, серед яких особливе місце належить метаболізму нейромедіаторів.

Глутамат є основним збуджувальним медіатором у ЦНС. Глутаматергічна передача здійснюється за допомогою рецепторів, що поділяються на дві групи: метаботропні, дія яких опосередкована G-білками, та іонотропні, які являють собою ліганд-залежні іонні канали. Водночас за передачу збуджувального сигналу між нейронами відповідальні переважно іонотропні рецептори, а роль метаботропних рецепторів полягає в забезпеченні модуляції й пластичності синапсів. Іонотропні рецептори глутамату (GluR) поділяють на три підтипи: **N-метил-D-аспарат (NMDA), α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпронова кислота (AMPA) та каїнатні**. Аналіз генів, які кодують субодиниці глутаматних рецепторів, дав змогу виділити щонайменш 6 сімейств гомологічних генів, що кодують субодиниці глутаматних рецепторів: одне сімейство для AMPA, два — для каїнатних, три — для NMDA-рецепторів. Подібність амінокислотних послідовностей, структура екзонів [82] вказують на загальне еволюційне походження для всіх генів іонотропних рецепторів глутамату.

Більшість цих рецепторів перебувають у інактивованому стані, який змінюється при утворенні лігандних сполук із Ca^{2+} і Mg^{2+} [23,89]. Збільшення концентрації Ca^{2+} , крім прямого збуджувального ефекту, сприяє підвищенню чутливості нервової тканини до збудження і полегшенню передачі збудження на сусідні ділянки шляхом активації глутаматергічних рецепторів [52].

Відомо, що в мозку дитини процеси збудження переважають над процесами гальмування. Вважають, що перевага збудження над

гальмуванням сприяє розвитку міжнейрональних зв'язків за рахунок нейрогенезу, аксонального спрутингу та інтенсивного формування нових синапсів. Перевага збудження над гальмуванням у незрілому мозку сприяє також прискореному формуванню нових функціональних зв'язків. Водночас такий дисбаланс процесів збудження й гальмування може бути причиною підвищеної схильності незрілого мозку дітей до генерації епілептичної активності та розвитку епілепсії [24,76].

Підвищену збудливість незрілого мозку можна пояснити багатьма факторами, зокрема більш раннім і прискореним розвитком збуджувальної нейромедіаторної системи щодо системи гальмування [24,65].

Іонотропні глутаматні рецептори (GluR) проникні для іонів натрію, калію і, залежно від субодиночного складу, для іонів кальцію [37]. Водночас **NMDA-рецептори** незалежно від субодиночного складу завжди проникні для іонів кальцію, тоді як проникність для двовалентних катіонів кальцію AMPA і кайнатних рецепторів залежить від їх субодиночної композиції. NMDA-рецептори складаються з однієї NR1-субодиноці в поєднанні з NR2A, NR2B, NR2C, NR2D і/або NR3A-субодиноціями [37].

У незрілому мозку нейрони NMDA-рецептори містять високий рівень NR2A-NR2B- і NR3A-субодиноць. Визначено, що через підвищену експресію NR2B-субодиноць в незрілих нейронах кінетика спаду NMDA-рецептор-опосередкованих струмів набагато (2–3 рази) повільніша, ніж у зрілих клітинах. Крім того, підвищений рівень NR2A- і NR3A-субодиноць у цьому віці призводить до ослаблення магнієвого блоку NMDA-рецептор-опосередкованих струмів [37].

AMPA-рецептори менш споріднені з глутаматом, ніж NMDA-рецептори, але опосередковують основну частку швидкої збудливої синаптичної передачі в ЦНС [81]. Для AMPA-рецепторів відомо 4 види субодиноць (GluA1 GluA4), водночас субодиноця GluA2 має особливе значення [25]. Якщо вона входить до складу рецептора, то такий рецептор непроникний для іонів Ca^{2+} , а також характеризується більш низькою провідністю і повільною кінетикою порівняно з рецепторами, що не містять цієї субодиноць [77]. Більшість AMPA-рецепторів у ЦНС містять субодиноцю GluA2 і є Ca^{2+} -непроникні [43]. Частка Ca^{2+} -проникних AMPA-рецепторів у постсинаптичній мембрані є різною в різних типах нейронів.

У зрілих пірамідних клітинах кори й пірамідальних клітинах гіпокампа Ca^{2+} -проникні AMPA-рецептори практично відсутні, водночас в інтернейронах вони, навпаки, переважають [21,33].

Профіль експресії AMPA-рецепторів залежить від стадії онтогенезу. Субодиночний склад і проникність для іонів кальцію в AMPA й кайнатних рецепторів також залежить від віку. Встановлено, що в незрілому мозку переважають AMPA-рецептори з дефіцитом або відсутністю GluR2-субодиноці, що призводить до підвищеної проникності іонів кальцію [35,78,79].

У ранньому післяпологовому періоді в пірамідальних клітинах гіпокампа міститься значна кількість Ca^{2+} -проникних AMPA-рецепторів, які в процесі дозрівання мозку заміщуються на Ca^{2+} -непроникні AMPA-рецептори [14,60]. У цей період Ca^{2+} -проникні AMPA-рецептори беруть участь у формуванні синаптичних зв'язків між нейронами [95].

Експресія Ca^{2+} -проникних AMPA-рецепторів у пірамідальних нейронах гіпокампа спостерігається при різних патологічних процесах. Збільшення частки Ca^{2+} -проникних AMPA-рецепторів у синапсах нейронів встановлене при судомних станах й епілепсії [41,64,66].

У відповідь на викид глутамату під час синаптичної передачі надмірний вхід іонів Ca^{2+} через Ca^{2+} -проникні AMPA-рецептори в тих клітинах, де вони в нормі не експресовані, може призводити до пошкодження та загибелі нейронів [40,58].

Отже, Ca^{2+} -проникні AMPA-рецептори можуть бути безпосередньо залучені до патогенезу епілепсії і тому являють собою перспективну ціль для фармакотерапії [38].

Кайнатні рецептори (GluK1-GluK5). Аналіз зв'язування радіоактивно міченого ліганду, проведений Монаганом і Котманом [49], засвідчив, що високоафінні сайти зв'язування кайнату значно поширені по всій ЦНС. Однак зробити висновок про функції окремих субодиноць кайнатних рецепторів у процесі синаптичної передачі на підставі цих даних виявилось складно. На відміну від AMPA- і NMDA-рецепторів кайнатні рецептори можуть відігравати значну роль як під час пре-, так і під час постсинаптичної передачі.

Субодиночний склад і проникність для іонів кальцію в кайнатних рецепторах також є вікозалежним. У ранньому післяпологовому періоді кайнатні рецептори експресуються постсинаптично в таламічних входах нейронів кори. Упродовж критичного періоду, коли під впли-

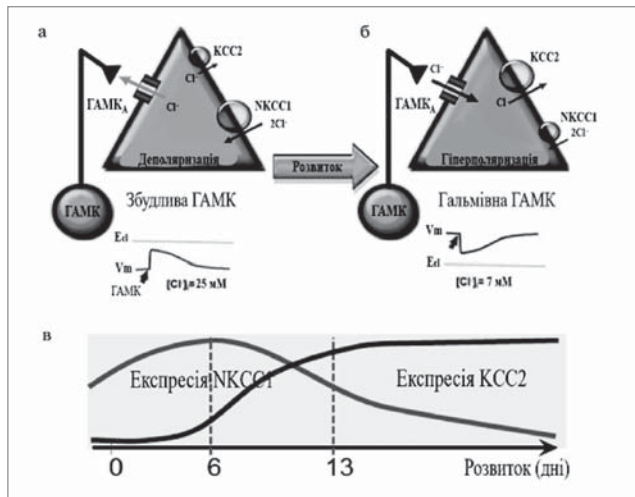


Рис. 2. Зміна полярності ГАМК-опосередкованих струмів Cl^- на пізніх стадіях ембріогенезу й ранніх постнатальних стадіях розвитку мозку

вом раннього сенсорного досвіду в них розвивається синаптична пластичність, відбувається заміна калієвих рецепторів на AMPA [31].

Ще однією особливістю незрілого мозку є те, що потенціали дії незрілих нейронів більш тривалі порівняно з такими самими нейронами, як у дорослих. Їх характеризують також повільніша активація калієвих каналів, які реполяризують потенціали дії [90].

Додатковим фактором підвищеної збудливості незрілого мозку є специфічно висока щільність чутливих до епілептогенних впливів калієвих мембранних каналів у гіпокампі разом із підвищеною частотою пошкоджень цієї ділянки. Частота пошкоджень медіобазальних відділів скроневої частки зумовлена тим, що при патологічних пологах цей відділ мозку, внаслідок патологічної конфігурації голівки плода, вклинюється у вирізку намету мозочка і ущемляється разом із судинами, що його живлять, між краєм твердої мозкової оболонки й середнім мозком, що в подальшому може призводити до вогнища ішемії, набряку та крововиливів (мезотемпоральний склероз) [5,92].

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) — най-більш значущий нейромедіатор гальмівної дії. ГАМК в організмі утворюється з глутамінової амінокислоти за допомогою ферменту глутамат-декарбоксилази. У процесі викиду ГАМК в синаптичну щілину відбувається активація іонних каналів ГАМК_A- і ГАМК_B-рецепторів, яка призводить до інгібування нервового імпульсу. Гальмівні ефекти зумовлені процесами пресинаптичного і/або постсинаптичного гальмування.

Водночас на ранніх стадіях кортикального нейрогенезу ГАМК впливає як збудник на ней-

рони [7], що необхідно для накопичення внутрішньоклітинного кальцію. Без цього неможливий ріст і диференціювання клітин [12].

Механізм парадоксальної деполаризуючої (збудливої) ролі ГАМК на пізніх ембріональних і ранніх постнатальних стадіях розвитку головного мозку передусім полягає в зміні концентрації внутрішньоклітинного Cl^- (рис. 2) [7,8,71].

Гомеостаз Cl^- у нейронах підтримується переважно активністю двох протилежно спрямованих хлорних ко-транспортів: $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ (NKCC1) і K^+-2Cl^- (KCC2) [15]. Встановлено, що активність NKCC1 призводить до збільшення іонів Cl^- усередині клітини, а KCC2 — до «викачування» Cl^- із нервових клітин.

Наприкінці ембріонального розвитку та в перші тижні після народження в нейронах переважно експресований NKCC1, тоді як експресія KCC2 у цей період мінімальна (рис. 2в) [61].

У неокортексі людини максимальна експресія NKCC1 виявлена перед народженням, тоді як інтенсивна експресія KCC2 починається тільки в середині 1-го року після народження [15].

Під час ембріонального й раннього постнатального періодів завдяки високій активності NKCC1 і мінімальній експресії KCC2 у незрілих нейронах концентрація внутрішньоклітинного Cl^- висока (~25 мМ) і потенціал реверсії хлорного струму (E_{Cl}) більш позитивний за потенціал спокою (V_m). Тому відкриття хлорних каналів під час активації ГАМК_A-рецепторів викликає вихідний хлорний потік, що призводить до деполаризації мембрани й збудження нейрона (рис. 2а). У процесі розвитку активність NKCC1 падає з одночасним посиленням активності K^+-2Cl^- ко-транспортера (KCC2) (рис. 2в). У зрілих нейронах через низьку концентрацію внутрішньоклітинного Cl^- (~7 мМ) потенціал реверсії хлорного струму (E_{Cl}) більш негативний ніж потенціалу спокою (V_m), і активація ГАМК_A-рецепторів викликає вхідний потік негативно заряджених іонів хлору, який призводить до гіперполяризації й гальмування нейрона (рис. 2б).

Отже, активація постсинаптичних ГАМК_A-рецепторів цим медіатором призводить до відкриття хлорних каналів. Залежно від внутрішньоклітинної концентрації Cl^- ГАМК_A-опосередковані і токи можуть бути вихідними або вхідними, відповідно деполаризуючими та гіперполяризуючими. Перевага в новонароджених хлорного ко-транспортера NKCC1 над KCC2 призводить до підвищення, на відміну

від зрілого нейрона, внутрішньоклітинної концентрації іонів Cl^- . Активація в цих умовах ГАМК-ергічних мембранних рецепторів викликає не надходження Cl^- усередину клітини (гіперполяризація), як відбувається в зрілому мозку, а навпаки, за градієнтом концентрації Cl^- виходить у позаклітинний простір (деполяризація). Відповідно «гальмівний» нейромедіатор ГАМК у перші місяці життя дітей має парадоксальний «збуджувальний» ефект.

Відомо, що епілепсія в дітей, особливо раннього віку, має низку особливостей [4,13,44,45,51,59,91,97], головними з яких є:

1) **більш висока епілептогенність дитячого мозку** (висока частота епілептичних, енцефалічних реакцій, епілептичних синдромів);

2) **основними етіологічними чинниками в дітей раннього віку** є перинатальне гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС, вроджені вади розвитку, генетична детермінованість на тлі онтогенетичного дозрівання;

3) **висока частота нападів може бути наслідком додаткового функціонального або структурного ушкодження мозку** (мезотемпоральний склероз);

4) **висока частота абортівних (нерозгорнутих) нападів** (особливе значення набуває ЕЕГ-відеомоніторинг);

5) **наявні напади, характерні лише для дитячого віку;**

6) **вікозалежність більшості форм епілепсії;**

7) **еволюція епілепсії й епілептичних нападів** (наприклад: синдром Оттахара → синдром Веста → синдром Леннокса Гасто);

8) **переважання фокальних форм нападів** (у новонароджених не буває первинних генералізованих форм) і **частоти виникнення після випадкових вогнищевих симптомів** (параліч Годда);

9) **епілептичні енцефалопатії з епілептичними нападами** (синдроми Оттахара, Веста, Леннокса Гасто); **без епілептичних нападів** (електричний епілептичний статус повільного сну, синдром Ландау Клеффнера, «когнітивні епілепсії»);

10) **за клінічним перебігом — форми з абсолютно сприятливим та несприятливим перебігом;**

11) **наявність ЕЕГ-особливостей** (гіпсаритмія, «burst-suppration» та ін.);

12) **передчасно народжені діти, немовлята, діти раннього віку мають особливості метаболізму, що вимагає підбору дози протиепілептичних препаратів (ПЕП);**

13) **традиційні протиепілептичні препарати не завжди ефективні**, крім того, вони можуть викликати парадоксальний агравуючий (проепілептичний) ефект;

14) **формування «епілепсії розвитку»** (дослідження EPISTOP) [26];

15) **при фокальній епілепсії в дітей раннього віку часто трапляється феномен «вторинної білатеральної синхронізації (SBS-syndrom)»**, що суттєво змінює клініку нападу [63].

У **новонароджених дітей**, зокрема передчасно народжених, судоми — більш окреслена клінічна ознака, що вказує на церебральну дисфункцію, тобто неонатальні судоми є неспецифічною відповіддю незрілого мозку на шкідливий вплив [48,56,85].

Неонатальні судоми визначають як патологічні, стимулнезалежні, повторні, відносно короточасні клінічні феномени, які маніфестують не тільки у вигляді скорочень м'язів кінцівок, але й нерідко незвичайними моторними, очними чи вегетативними реакціями, а також можуть супроводжуватися порушенням рівня свідомості [16,32,48,85].

Тільки в рідкісних випадках судоми новонароджених можна співвіднести з дебютом епілепсії як нозологічно самостійного захворювання [22,48,53].

У понад 90% випадків судоми в новонароджених є симптоматичними, а тільки в 57% — клінічним проявом основного захворювання (епілепсії), зазвичай генетично детермінованого [51,68].

Багато інтракраніальних процесів, низка соматичних, ендокринних і метаболічних розладів можуть призводити до розвитку судом. Деякі з них є значущими тільки в період новонародженості [16,32,67].

Неонатальні судоми є симптомом гострої церебральної ішемії, внутрішньочерепних крововиливів, можуть бути й клінічним дебютом низки аномалій розвитку головного мозку — церебральних дисгенезій, факоматозів тощо [48,53]. Гіпоксично-ішемічне ушкодження головного мозку є основною (40–60%) причиною нападів (табл. 1) [56,83,85].

Патогенез неонатальних судом складний і до кінця не вивчений. Вважають, що патофізіологічною основою неонатальних судом є надмірна депполяризація мембрани нервових клітин, що призводить до виникнення гіперсинхронного електричного розряду в пулі нейронів головного мозку [18,24,85].

Здебільшого джерелом епілептичної активності в новонароджених є пошкоджена ділянка

Таблиця 1

Причини неонатальних судом [83]

Причина	Частота, %
Гіпоксично-ішемічне ушкодження	40–53
Внутрішньочерепний крововилив	7–17
Ішемічний інсульт	6–17
Порушення розвитку мозку	3–17
Менінгіт/сепсис	2–14
Гіпоглікемія	0,1–5
Гіпокальціємія, гіпомагніємія	4–22
Вроджені порушення метаболізму (зокрема дефіцит піридоксину, транспортера глюкози, неклеточна гіпергліцинемія, пропіонова ацидурія) та інші	3–4
Білірубінова енцефалопатія	1
Скасування ПЕП, який застосовувала мати	4
Ідіопатичні причини	2
Доброякісні ідіопатичні неонатальні судоми	1

мозку, тобто «епілептогенне вогнище», яке може бути результатом родової травми, асфіксії, пухлини, судинної мальформації, інфекції мозку тощо [11].

Розряди з ушкоджених ділянок незрілого мозку легко поширюються на сусідні неушкоджені ділянки мозку, зокрема, на контрлатеральну (протилежну) гемісферу, оскільки в мозку дітей, який розвивається, на тлі дефіциту ГАМК-ергічного гальмування переважають процеси збудження [8].

На відміну від дорослих і дітей старшого віку, судоми в новонароджених рідко мають розгорнуту клінічну картину і часто представлені абортивними або фокальними нападами. Вважають, що феноменологічна незрілість неонатальних судом пов'язана з такими онтогенетичними особливостями фетального мозку:

1) незавершеністю до моменту народження корково-нейрональної організації, синаптогенезу та мієлінізації структур мозку;

2) недостатністю розвитку комісуральних міжпівкульних зв'язків;

3) відносно добре сформованою лімбічною системою мозку (включно гіпокамп) і її зв'язку зі стовбуровими структурами;

4) нерівномірною представленістю в корі іонних каналів [18,85].

Отже, відзначені анатомічні та нейрофізіологічні особливості незрілого мозку частково пояснюють перевагу в новонароджених фрагментарних (**субтильних**) випадків та відсутність первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападів.

Вважають, що будь-який пароксизмальний клінічний феномен насправді є епілептичним, якщо він розвивається в результаті гіперсин-

хронного розряду великої кількості нейронів кори головного мозку [47,74].

Епілептична активність ініціюється в корі головного мозку і відповідно має реєструватися на конвексимальній поверхні за допомогою ЕЕГ у момент клінічного пароксизму. За даними досліджень із використанням ЕЕГ-відеомоніторингу засвідчено, що не завжди наявна чітка кореляція між клінічними феноменами, які традиційно вважають судомами, і реєстрацією іктальної епілептиформної активності на ЕЕГ [47,88]. Цьому феномену запропоновано пояснення:

1) напади є епілептичними, проте генерація пароксизмальної активності виходить із ядер стовбура мозку, підкіркових утворень і/або глибоких відділів скроневих долей, а через незавершену мієлінізацію провідних шляхів епілептична активність не поширюється на конвексимальну поверхню і не завжди реєструється на ЕЕГ [84,85];

2) альтернативна точка зору передбачає, що в основі деяких пароксизмальних феноменів, які раніше вважалися епілептичними нападами, лежать неепілептичні механізми. Фактично, це примітивні рефлекси, які маніфестують у результаті функціональної депресії кори мозку і «вивільнення» стовбурових структур з-під її інгібіторного впливу, тобто реалізація клінічного феномену «стовбурового вивільнення» [47,73].

Нерідко трапляється так, що на ЕЕГ реєструється епілептиформна активність, але будь-які клінічні пароксизмальні прояви відсутні — «електроенцефалографічні» судоми. Останніми роками обговорюється питання, якою має бути тактика ведення дітей з «електроенцефалографічними» судомами [47,62,84].

Польські фахівці довели, що запобігти розвитку епілепсії та її наслідкам (зокрема інтелектуальному дефіциту) в дітей перших двох років життя з прогресуючим захворюванням нервової системи (туберозний склероз) можна завдяки профілактичному призначенню ПЕП.

У 2011 р. в Дитячому меморіальному інституті здоров'я у Варшаві команда дитячих неврологів під керівництвом S. Jozwiak почала лікування 14 дітей грудного віку з діагнозом «Туберозний склероз».

Надалі в дослідженні «EPISTOP» (Stop Epilepsy) взяли участь 16 медичних центрів з Європи, США та Австралії. До дослідження (першого у світі) залучили 101 дитину з туберозним склерозом. Усіх дітей обстежили у віці до 4 місяців, перш ніж у них почалися судоми, пік яких припадає переважно на 5–6-й місяць

життя. Усім учасникам дослідження кожні 4 тижні, потім 6 тижнів провели ЕЕГ. Завдяки ЕЕГ-моніторингу фахівці довели, що ЕЕГ — ефективний маркер розвитку епілепсії в дітей раннього віку. У дослідженні також розглянули доцільність призначення цій когорті дітей про-

тиепілептичної терапії з профілактичною метою [27].

Водночас питання інтерпретації та вибору оптимальної тактики лікування «електроенцефалографічних» судом залишається дискусійним [36,46,57,62].

Таблиця 2

Класифікація неонатальних судом за клінічними проявами та патофізіологічним механізмом за Е.М. Mizrahi [48]

Класифікація	Клінічна характеристика	Патофізіологічна основа	Виникнення подій
Фокальні клонічні	Повторні, ритмічні скорочення м'язових груп кінцівок, обличчя і тулуба <ul style="list-style-type: none"> • можуть бути фокальними або мультифокальними • можуть залучати синхронно або асинхронно м'язові групи на одному боці тіла • можуть залучати обидва боки одночасно, але асинхронно • не можуть гальмуватися опором або зміною положення тіла 	Епілептична	Переважає в доношених
Фокальні тонічні	Тривале напруження (позотонічна установка) однієї з кінцівок <ul style="list-style-type: none"> • тривале асиметричне напруження м'язів тулуба • тривала девіація очних яблук • не можуть провокуватися стимуляцією і гальмуватися опором 	Епілептична	Переважає в недоношених
Генералізовані тонічні	Тривале симетричне напруження (позотонічна установка) кінцівок, м'язів тулуба і шиї <ul style="list-style-type: none"> • можуть бути згинальними, розгинальними, змішаними • можуть провокуватися або посилюватися при стимуляції • можуть гальмуватися опором або зміною положення 	Імовірно, неепілептична	Переважає в недоношених
Міоклонічні	Випадкові, поодинокі, швидкі скорочення м'язових груп кінцівок, обличчя або тулуба <ul style="list-style-type: none"> • зазвичай не повторюються, якщо повторюються, то не відразу • можуть бути генералізованими, фокальними, фрагментарними • можуть провокуватися стимуляцією 	Може бути епілептична і неепілептична	Рідко в доношених і недоношених
Спазми	Можуть бути згинальними, розгинальними, змішаними <ul style="list-style-type: none"> • можуть бути серійними • не можуть провокуватися стимуляцією та гальмуватися опором 	Епілептична	Рідко в доношених і недоношених
Моторні автоматизми (атипічні) очні	Рухи очних яблук випадкового, блукаючого характеру або ністагм (які відрізняються від тонічного повороту очних яблук) <ul style="list-style-type: none"> • можуть провокуватися або підсилюватися тактильною стимуляцією 	Імовірно, неепілептична	Переважає в недоношених
Оральні	Смокотання, жування, висування язика <ul style="list-style-type: none"> • можуть провокуватися або підсилюватися стимуляцією 	Імовірно, неепілептична	Переважає в недоношених
Фрагментарні (поступальні) рухи	Рухи, що нагадують плавальні рухи <ul style="list-style-type: none"> • рухи ніг по типу «педалювання» • можуть провокуватися або підсилюватися стимуляцією • можуть гальмуватися опором або зміною положення 	Імовірно, неепілептична	Переважає в недоношених

Класифікація та клінічні фенотипи неонатальних судом

Незважаючи на різноманітні клінічні прояви, виділяють чотири основні типи нападів, які трапляються в новонароджених: субтильні (франц. *subtil* – слабкий, ніжний, тендітний, також стертий, абортивний, фрагментарний), клонічні, тонічні та міоклонічні [42,85].

Запропоновано декілька класифікацій, проте в клінічній практиці найширше використовують класифікацію за J.J. Volpe [85] і E.M. Mizrahi (табл. 2) [48].

Субтильні або фрагментарні є найпоширенішим типом судом як у передчасно народжених, так і в доношених немовлят, однак часто викликають труднощі в діагностиці, оскільки маскуються під неепілептичні феномени.

Висновки

Отже, проаналізувавши дані наукової літератури, слід зазначити, що в мозку дитини, який розвивається, переважають процеси збудження на тлі дефіциту гальмування. З одного боку, перевага збудження над гальмуванням у незрілому мозку сприяє розвитку міжнейрональних зв'язків, аксонального спрутингу, інтенсивного формування нових синапсів. З іншого боку, такий дисбаланс процесів збудження й гальмування є причиною підвищеної схильності незрілого мозку дітей, зокрема новонароджених і передчасно народжених, до генерації епілептичної активності, а також спричиняє розвиток епілепсії.

До основних вікозалежних особливостей функціонування незрілих нейронів, які визначають схильність мозку немовляти, зокрема передчасно народженої дитини, до підвищеного збудження, належать:

1) більш ранній і прискорений розвиток збуджувальної нейромедіаторної системи щодо системи гальмування; 2) більш повільна кінетика спаду NMDA-рецептор-опосередкованих струмів порівняно зі зрілими нейронами, що зумовлені високим рівнем експресії NR2B-субодиниці; 3) ослаблення магнієвого блоку NMDA-рецептор-опосередкованих струмів, що передусім зумовлені підвищеним рівнем експресії NR2A- і NR3A-субодиниць; 4) особливості функціонування AMPA-рецепторів, що залежать від стадії онтогенезу, з перевагою у неонатальному періоді в пірамідальних кліти-

нах гіпокампа Ca^{2+} -проникних AMPA-рецепторів, що, з одного боку, необхідно для забезпечення активного синаптогенезу, а з іншого – при різних патологічних процесах спостерігається підвищена експресія саме цих рецепторів, збільшуючи в такий спосіб і без того фізіологічно підвищену збудливість незрілого мозку; 5) особливості функціонування кайнатних рецепторів із подальшою заміною на AMPA-рецептори під впливом раннього сенсорного досвіду; 6) більш тривалий потенціал дії і повільніша активація калієвих каналів; 7) специфічно висока щільність у гіпокампі калієвих мембранних каналів у поєднанні з підвищеною частотою пошкоджень цієї ділянки при патологічних пологах; 8) механізм парадоксальної (збудливої) ролі ГАМК на пізніх ембріональних і ранніх постнатальних стадіях розвитку головного мозку, який полягає в зміні концентрації внутрішньоклітинного Cl^- під впливом експресії хлорного ко-транспортера NKCC1 (імпортер Cl^- і мінімальної експресії KCC2 ко-транспортера.

Крім того, онтогенетичні особливості фетального мозку (незавершеність до моменту народження корково-нейрональної організації, синаптогенезу й мієлінізації його структур, а також недостатність розвитку комісуральних міжпівкульних зв'язків, нерівномірна представленість у корі іонних каналів разом із відносно добре сформованою лімбіко-ретикулярною системою та її зв'язком зі стовбуровими структурами) визначають феноменологічну незрілість неонатальних судом, і, на відміну від дітей старшого віку, у цьому віці діти рідко мають розгорнуту клінічну картину й часто представлені абортивними або фокальними нападами.

Слід зазначити, що досліджені останніми роками вікозалежні молекулярно-мембранні механізми функціонування клітин головного мозку наблизили до розуміння феномену підвищеної схильності мозку, що розвивається, до судом.

Вищевикладені результати наукових досліджень розширюють уявлення щодо особливостей епілептогенезу, зокрема в незрілому мозку, завдяки чому з'являється можливість своєчасної діагностики та визначення підходів до раціональної терапії в цій, дуже вразливій, групі пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Al Zwaini EJ, Al Ani MM, Mengal AH. (2007). The epidemiology of clinical neonatal seizures in Ramadi city. *Neurosciences*. 12: 170–172.
- Avantsini D. (2005). Perspektivy epileptologii. *Zhurn nevrolog i psikiatr*. 8: 57–59. [Аванцини Д. (2005). Перспективы эпилептологии. *Журн невролог и психиатр*. 8: 57–59].
- Aykardi ZH, Baks M, Gillberg K. (2013). Diseases of the nervous system in children. Trans from the English. Ed AA Skoromets. Moscow: 1036. [Айкарди Ж, Бакс М, Гиллберг К. (2013). Заболевания нервной системы у детей. Москва: Изд-во Панфилова: 1036].
- Ayvazyan SO, Shirayayev YUS, Golovtseyev AL, Kozhokaru AB, Kremenchugskaya MR. (2009). Neinvazivnyy video-EEG-monitoring v diagnostike fokal'noy epilepsii u detey. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 1: 33–41. [Айвазян СО, Ширяев ЮС, Головтеев АЛ, Кожокару АБ, Кременчугская МР. (2009). Неинвазивный видео-ЭЭГ-мониторинг в диагностике фокальной эпилепсии у детей. *Вопросы нейрохирургии им Н.Н. Бурденко*. 1: 33–41].
- Barria A, Malinow R. (2002). Subunit-Specific NMDA Receptor Trafficking to Synapses. *Neuron*. 35 (2): 345–353. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00776-6.
- Bate L, Gardiner M. (1999). Genetics of inherited epilepsies. *J Epileptic Disorders*. 1: 850–854. 1 (1): 7–19. PMID: 10937127.
- Baulac M. (2003). Pharmacogenetics and epilepsy: Ion channels and therapeutic response. 5-th Sanofi Synthelabo symposium on epilepsy management: 59.
- Ben Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. (2007). GABA: A pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev*. 87 (4): 1215–1284. doi: 10.1152/physrev.00017.2006.
- Borusiak P, Zilbauer M, Jenke AC. (2010). Prevalence of epileptiform discharges in healthy children — new data from a prospective study using digital EEG. *Epilepsia*. 51 (7): 1185–1188. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02411.x.
- Bulakhova LO. (1994). *Yepilepsiya i sudomni stani u ditey. Meditsina ditinstva: Navchal'nyy posibnik dlya interniv medichnikh vuziv i kursantiv institutiv (fak.) Udoskonalennyya likariv. Kyiv: «Zdorov'ya»*. 2: 723–734. [Булахова ЛО. (1994). Эпилепсия і судомні стани у дітей. *Медицина дитинства: Навчальний посібник для інтернів медичних вузів і курсантів інститутів (фак.) удосконалення лікарів. Київ: «Здоров'я»*. 2: 723–734].
- Chapman KE, Raol YH, Brooks Kayal A. (2012). Neonatal seizures: controversies and challenges in translating new therapies from the lab to the isolette. *European Journal of Neuroscience*. 35 (12): 1857–1865.
- Cherubin E, Gaiarsa JL, Ben Ari Y. (1991). GABA: An excitatory transmitter in early postnatal life. *Trends Neurosci*. 14 (12): 515–519. doi: 10.1016/0166-2236(91)90003-d.
- Studenikin VM, Shamansurov SHS. (2014). *Neonatal'naya nevrologiya. Medforum. Moskva: 480*. [Студеникин ВМ, Шамансуров ШШ. (2014). *Неонатальная неврология. Медфорум. Москва: 480*].
- Durand GM, Zukin RS. (1993). Developmental regulation of mRNAs Encoding Rat Brain Kainate/AMPA Receptors: A Northern Analysis Study. *J Neurochem*. 61 (6): 2239–2246. doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb07465.x.
- Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, Brumback AC, Mathews GC et al. (2005). NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med*. 11 (11): 1205–1213. doi: 10.1038/nm1301. Epub 2005 Oct 9.
- Evans D, Levene M. (1998). Neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 78 (1): 70–75. doi: 10.1136/fn.78.1.f70.
- Fattakhova AKH, Karunas AS, Khusnutdinova EK. (2005). Molekulyarno-geneticheskiye aspekty epilepsii. *Zhurn nevrolog i psikiatr*. 6: 72–76. [Фаттахова АХ, Карунас АС, Хуснутдинова ЭК. (2005). Молекулярногенетические аспекты эпилепсии. *Журн невролог и психиатр*. 6: 72–76].
- Ferriero D. (2004). Neonatal brain injury. *New Engl J Med*. 351 (19): 1985–1995. doi: 10.1056/NEJMr041996.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E et al. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 58 (4): 522–530. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8.
- Gastaut H. (1973). *Dictionary of Epilepsy*. Geneva: World Health Organization.
- Geiger JR, Melcher T, Koh DS, Sakmann B, Seeburg PH et al. (1995). Relative abundance of subunit mRNAs determines gating and Ca²⁺ permeability of AMPA receptors in principal neurons and interneurons in rat CNS. *Neuron*. 15 (1): 193–204. doi: 10.1016/0896-6273(95)90076-4.
- Guzeva VI. (2007). *Epilepsiya i neepilepticheskiye paroksizmal'nyye sostoyaniya u detey*. Moskva: MIA: 567. [Гузеева ВИ. (2007). Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. Москва: МИА: 567].
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. (1991). Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia*. 32 (4): 429–445. doi: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb04675.x.
- Holmes GL. (2005). Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. *Pediatr Neurol*. 33 (1): 1–11. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.12.003. Epub 2005 Apr 13.
- Isaac JTR, Ashby MC, McBain CJ. (2007). The Role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron*. 21. 54 (6): 859–871. doi: 10.1016/j.neuron.2007.06.001.
- Jozwiak S, Kotulska K, Domanska Pakielka D, Lojzyczek B, Syczewska M et al. (2011). Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 15 (5): 424–431. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.03.010. Epub 2011 Apr 19.
- Jozwiak S, Stowinska M, Borkowska J et al. (2019). Preventive Antiepileptic Treatment in Tuberous Sclerosis Complex: A Long-Term, Prospective Trial. *Pediatr Neurol*. 101: 18–25. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.07.008. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31481332.
- Karlov VA. (1990). *Epilepsiya. Moskva: Meditsina: 336*. [Карлов ВА. (1990). Эпилепсия. Москва: Медицина: 336].
- Karlov VA. (2017). *Ucheniye ob epilepticheskoy sisteme. Zasluga otechestvennoy nauchnoy shkoly. Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya*. 9 (4): 76–85. [Карлов ВА. (2017). Учение об эпилептической системе. Заслуга отечественной научной школы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 9 (4): 76–85]. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.076-085.
- Khalilov IA. (2019). *Vtorichnyy epileptogenez v gippokampe novorozhdennykh krys: d-ra biol nauk: 03.03.01. Kazan': 257*. [Халилов ИА. (2019). Вторичный эпилептогенез в гиппокампе новорожденных крыс: д-ра биол наук: 03.03.01. Казань: 257].
- Kidd FL, Isaac JTR. (1999). Developmental and activity-dependent regulation of kainate receptors at thalamocortical synapses. *Nature*. 5. 400 (6744): 569–573. doi: 10.1038/23040.
- Koenigsberger R. (1999). Neonatal seizures. *International Pediatrics*. 14: 204–207.
- Koh DS, Geiger JR, Jonas P, Sakmann B. (1995). Ca²⁺-permeable AMPA and NMDA receptor channels in basket cells of rat hippocampal dentate gyrus. *J Physiol*. 1. 485 (2): 383–402. doi: 10.1113/jphysiol.1995.sp020737.
- Kryzhanovskiy GN. (1980). *Determinantnyye struktury v patologii nervnoy sistemy. Moskva: Meditsina: 358*. [Крыжановский ГН. (1980). Детерминантные структуры в патологии нервной системы. Москва: Медицина: 358].
- Kumar SS, Bacci A, Kharazia V, Huguenard JR. (2002). A developmental switch of AMPA receptor subunits in neocortical pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience*. 15. 22 (8): 3005–3015. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-08-03005.2002.
- Laroya N. (2000). Current controversies in diagnosis and management of neonatal seizures. *Indian Pediatrics*. 37 (4): 367–372. PMID: 10781229.
- Lau CG, Zukin RS. (2007). NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 8 (6): 413–426. doi: 10.1038/nrn2153.
- Lee K, Goodman L, Fourie C, Schenk S, Leitch B, Montgomery JM. (2016). AMPA Receptors as Therapeutic Targets for Neurological Disorders. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 103: 203. doi: 10.1016/bs.apcsb.2015.10.004. Epub 2015 Nov 19.
- Lennox WG, Lennox MA. (1960). *Epilepsy and related disorders*. Boston: Little, Brown and Company.
- Liu SJ, Zukin RS. (2007). Ca²⁺-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity and neuronal death. *Trends In Neurosciences*. 30 (3): 126–134. doi: 10.1016/j.tins.2007.01.006. Epub 2007 Feb 1.
- Loddenkemper T, Talos DM, Cleary RT, Joseph A, Fernandez Sanchez I et al. (2014). Subunit composition of glutamate and gamma-aminobutyric acid receptors in status epilepticus. *Epilepsy Res*. 108 (4): 605–615. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.01.015. Epub 2014 Feb 2.
- Lombroso C. (2007). Neonatal seizures: gaps between the laboratory and the clinic. *Epilepsia*. 2: 83–106. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01070.x.
- Lu W, Shi Y, Jackson AC, Bjorgan K, During MJ et al. (2009). Subunit composition of synaptic AMPA receptors revealed by a single-cell

- genetic approach. *Neuron*. 30. 62 (2): 254–268. doi: 10.1016/j.neuron.2009.02.027.
44. Majkowski J. (1986). *Padaczka: Diagnostyka-leczenie-zapoliganie*. Warszawa: PZWL: 344.
 45. Martyniuk Yu. (2003). *Sudorozhnyye sostoyaniya u detey*. Kiyev: 34. [Мартынюк Ю. (2003). Судорожные состояния у детей. Киев: 34].
 46. McBride M, Laroia N, Guillet R. (2000). Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopment outcome. *Neurology*. 22. 55 (4): 506–513. doi: 10.1212/wnl.55.4.506.
 47. Mizrahi E, Hrachovy R, Kellaway P. (2003). *Atlas of Neonatal Electroencephalography*. Lippincott Williams & Wilkins: 274.
 48. Mizrahi EM, Pellock JM, Bourgeois BF, Dodson WE. (2008). Neonatal seizures. *Pediatric Epilepsy diagnosis and therapy*. New York: Demos. 229–240.
 49. Monaghan DT, Cotman CW. (1982). The distribution of [3H] kainic acid binding sites in rat CNS as determined by autoradiography. *Brain research*. 2. 252 (1): 91–100. doi: 10.1016/0006-8993(82)90981-7.
 50. Moshe SL, Sharpless NS, Kaplan J. (1981). Kindling in developing rats: variability of afterdischarge thresholds with age. *Brain Res*. 27. 211 (1): 190–195. doi: 10.1016/0006-8993(81)90082-2.
 51. Mukhin KYu, Petrukhin AS, Shlukhova LYu. (2004). *Epilepsiya. Atlas klinicheskoy diagnostiki*. Moskva: Al'vares Publishing: 440. [Мухин КЮ, Петрухин АС, Шлухова ЛЮ. (2004). Эпилепсия. Атлас клинической диагностики. Москва: Альварес Паблишинг: 440].
 52. Nicholls D, Attwell D. (1990). The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol Sci*. 11 (11): 462–468. doi: 10.1016/0165-6147(90)90129-v.
 53. Ohtahara S, Yamatogi Y. (2003). Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol*. 20 (6): 398–407. doi: 10.1097/00004691-200311000-00003.
 54. Okudzhava VM. (1988). *Neurofiziologicheskiye mekhanizmy prekrashcheniya epilepticheskogo pripadka i voprosy farmakologii antikonvulsantov. Vsesoyuznyy s'yezd nevropatologov i psikhiatrov 8 (3): 410–411. [Okudzhava VM. (1988). Нейрофизиологические механизмы прекращения эпилептического припадка и вопросы фармакологии антиконвульсантов. Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров. 8 (3): 410–411].*
 55. Olejniczak P. (2006). Neurophysiologic basis of EEG. *J Clinical Neurophysiology*. 23 (3): 186–189. doi: 10.1097/01.wnp.0000220079.61973.6c.
 56. Pal'chik AB, Shabalov NP. (2009). *Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh*. Moskva: MEDpressinform: 253. [Пальчик АБ, Шабалов НП. (2009). Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Москва: МЕДпрессинформ: 253].
 57. Patrizi S, Holmes GL, Orzalesi M, Allemand F. (2003). Neonatal seizures: characteristic of EEG ictal activity in preterm and fullterm infants. *Brain Dev*. 25 (6): 427–437. doi: 10.1016/s0387-7604(03)00031-7.
 58. Pellegrini Giampietro DE, Gorter JA, Bennett MV, Zukin RS. (1997). The GluR2 (GluR-B) hypothesis: Ca²⁺-permeable AMPA receptors in neurological disorders. *Trends In Neurosciences*. 20 (10): 464–470. doi: 10.1016/s0166-2236(97)01100-4.
 59. Petrukhin AS, Mukhin KYU, Voronkova KV, Pylayeva OA. (2005). *Osobennosti epilepsii u detey i podrostkov. Zhurn nevrolog i psikhiat: Nauchno-prakticheskiy retsenziyemyy zhurnal*. 105 (11): 65–66. [Петрухин АС, Мухин КЮ, Воронкова КВ, Пылаева ОА. (2005). Особенности эпилепсии у детей и подростков. Журн неврол и психиат: Научно-практический рецензируемый журнал. 105 (11): 65–66].
 60. Pickard L, Noel J, Henley JM, Collingridge GL, Molnar E. (2000). Developmental Changes in Synaptic AMPA and NMDA Receptor Distribution and AMPA Receptor Subunit Composition in Living Hippocampal Neurons. *Journal of Neuroscience*. 1. 20 (21): 7922–7931. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-21-07922.2000.
 61. Plotkin MD, Snyder EY, Hebert SC, Delpire E. (1997). Expression of the Na-K-2Cl cotransporter is developmentally regulated in postnatal rat brains: a possible mechanism underlying GABA's excitatory role in immature brain. *Journal of Neurobiology*. 20. 33 (6): 781–795. doi: 10.1002/(sici)1097-4695(19971120)33:6<781:aid-neu6>3.0.co;2-5.
 62. Ponyatishin AYe, Pal'chik AB. (2010). *Elektroentsefalografiya v neonatal'noy nevrologii*. SPb: SOTIS: 172. [Понятышин АЕ, Пальчик АБ. (2010). Электроэнцефалография в неонатальной неврологии. СПб: SOTIS: 172].
 63. Pylayeva OA, Mukhin KYU. (2009). *Fenomen vtorichnoy bilateral'noy istorii sinkhronizatsii na EEG: opisanie*. *Russkiy zhurnal detskoj nevrologii*. 4: 39–46. [Пылаева ОА, Мухин КЮ. (2009). Феномен вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ: история описания. Русский журнал детской неврологии. 4: 39–46].
 64. Rajasekaran K, Todorovic M, Kapur J. (2012). Calcium-permeable AMPA receptors are expressed in a rodent model of status epilepticus. *Annals Of Neurology*. 72 (1): 91–102. doi: 10.1002/ana.23570.
 65. Rakhade SN, Jensen FE. (2009). Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 5 (7): 380–391. doi: 10.1038/nrneuro.2009.80.
 66. Rakhade SN, Zhou C, Aujla PK, Fishman R, Sucher NJ, Jensen FE. (2008). Early alterations of AMPA receptors mediate synaptic potentiation induced by neonatal seizures. *Journal of Neuroscience*. 6. 28 (32): 7979–7990. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1734-08.2008.
 67. Rennie JM. (1997). Neonatal seizures. *Eur J Pediatr*. 156 (2): 83–87. doi: 10.1007/s004310050559.
 68. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. (2007). Long-term prognosis in children with neonatal seizures. *Neurology*. 6. 69 (19): 1816–1822. doi: 10.1212/01.wnl.0000279335.85797.2c.
 69. Ronen GM, Penney S, Andrews W. (1999). The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population based study. *J Pediatr*. 134 (1): 71–75. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70374-4.
 70. Saliba RM, Annegers JF, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. (1999). Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992–1994. *Am J Epidemiol*. 1. 150 (7): 763–769. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010079.
 71. Sanchez RM, Jensen FE. (2001). Maturation aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. *Epilepsia*. 42 (5): 577–585. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.12000.x.
 72. Saradzhishvili PM, Geladze TSH. (1977). *Epilepsiya*. Moskva: Meditsina. 304. [Сараджишвили ПМ, Геладзе ТШ. (1977). Эпилепсия. Медицина. Москва: 304].
 73. Scher M. (2002). Controversies regarding neonatal seizure recognition. *Epileptic Disord*. 4 (2): 139–158. PMID: 12105077.
 74. Scher M. (2003). Prenatal contributions to epilepsy: lessons from the. *Epileptic Disord*. 5 (2): 77–791. PMID: 12875951.
 75. Sheth RD. (1999). Electroencephalogram confirmatory rate in neonatal seizures. *Pediatr Neurol*. 20 (1): 27–30. doi: 10.1016/s0887-8994(98)00078-2.
 76. Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, Maytal J, O'Dell C et al. (1997). In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia*. 38 (8): 907–914. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01256.x.
 77. Swanson GT, Kamboj SK, Cull Candy SG. (1997). Single-channel properties of recombinant AMPA receptors depend on RNA editing, splice variation, and subunit composition. *Journal of Neuroscience*. 17 (1): 58–69. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-01-00058.1997.
 78. Talos DM, Fishman RE, Park H, Folkert RD, Follett PL et al. (2006). Developmental regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury. I Rodent cerebral white matter and cortex. *J Comp Neurol*. 1. 497 (1): 42–60. doi: 10.1002/cne.20972.
 79. Talos DM, Follett PL, Folkert RD, Fishman RE, Trachtenberg FL et al. (2006). Developmental regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury. II. Human cerebral white matter and cortex. *J Comp Neurol*. 1. 497 (1): 61–77. doi: 10.1002/cne.20978.
 80. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR et al. (2011). Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 7: 2–26. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x.
 81. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological Reviews*. 62 (3): 405–496. doi: 10.1124/pr.109.002451.
 82. Tsuchiya D, Kunishima N, Kamiya N, Jingami H, Morikawa K. (2002). Structural Views of the Ligand-Binding Cores of a Metabotropic Glutamate Receptor Complexed with an Antagonist and Both Glutamate and Gd³⁺. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 99 (5): 2660–2665. doi: 10.1073/pnas.052708599.
 83. Vasudevan C, Levene M. (2013). Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 18 (4): 185–191. doi: 10.1016/j.siny.2013.05.008.
 84. Verroti A, Latini G, Cicioni P, De Felice C. (2004). New trends in neonatal seizures. *J Pediatr Neurol*. 2 (4): 191–197.
 85. Volpe J. (2008). *Neonatal seizures*. *Neurology of the Newborn 5th ed*. Philadelphia: Saunders. 203–204.

86. Wang C, Shimizu Okabe C, Watanabe K, Okabe A, Matsuzaki H, Ogawa T, Mori N, Fukuda A, Sato K. (2002). Developmental changes in KCC1, KCC2, and NKCC1 mRNA expressions in the rat brain. *Brain Res Dev Brain Res.* 139 (1): 59–66. doi: 10.1016/s0165-3806(02)00536-9.
87. Ward AA, Wyler AR. (1981). The epileptic neuron. *Neurophysiological mechanisms of epilepsy.* Tbilisi: 60–74.
88. Weiner SP, Painter MJ, Geva D et al. (1991). Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Pediatr Neurol.* 7 (5): 363–368. doi.org/10.1016/0887-8994(91)90067-U.
89. Witte OW, Freund HJ. (1999). Neuronal dysfunction, epilepsy and postlesional brain plasticity. *Adv Neurol.* 81: 25–36. PMID: 10608999.
90. Woody WM. (1998). The development of voltage-gated ion channels and its relation to activity-dependent development events. *Curr Top Dev Biol.* 39: 159–185. doi: 10.1016/s0070-2153(08)60455-x.
91. Yevtushenko SK, Omel'yanenko AA. (2005). Klinicheskaya elektroentsefalografiya u detey. Donetsk: Donechchina: 860. [Евтушенко СК, Омеляненко АА. (2005). Клиническая электроэнцефалография у детей. Донецк: Донецчина: 860].
92. Yu LMY, Polygalov D, Wintzer ME, Chiang M C, McHugh TJ. (2016). CA3 Synaptic Silencing Attenuates Kainic Acid-Induced Seizures and Hippocampal Network Oscillations. *eNeuro.* 7. 3 (1): ENEURO.0003-16.2016. doi: 10.1523/ENEURO.0003-16.2016. eCollection. Jan Feb 2016.
93. Zenkov LR, Mel'nichuk PV. (1985). Tsentral'nyye mekhanizmy afferentatsii u cheloveka. Moskva: Meditsina: 271. [Зенков ЛР, Мельничук ПВ. (1985). Центральные механизмы афферентации у человека. Москва: Медицина: 271].
94. Zenkov LR. (2010). Klinicheskaya epileptologiya s elementami nefrofiziologii. Rukovodstvo dlya vrachey. Moskva: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo: 408. [Зенков ЛР. (2010). Клиническая эпилептология с элементами нейрофизиологии. Руководство для врачей. Москва: Медицинское информационное агентство: 408].
95. Zhu JJ, Esteban JA, Hayashi Y, Malinow R. (2000). Postnatal Synaptic Potentiation: Delivery of GluR4-Containing AMPA Receptors by Spontaneous Activity. *Nature Neuroscience.* 3 (11): 1098–1106. doi: 10.1038/80614.
96. Zhulev NM, Saykova LA. (2005). Sergey Nikolayevich Davidenkov: zhizn' i tvorcheskaya deyatel'nost'. Sankt Peterburg: Izdatel'skiy dom SPbMAPO: 63. [Жулев НМ, Сайкова ЛА. (2005). Сергей Николаевич Давиденков: жизнь и творческая деятельность. Санкт Петербург: Издательский дом СПб: МАПО: 63].
97. Zykov VP. (2018). Diagnostika i lecheniye zabolevaniy nervnoy sistemy u detey. Moskva: Triada: 432. [Зыков ВП. (2018). Диагностика и лечение заболеваний нервной системы у детей. Москва: Триада: 432].

Відомості про авторів:

Мартинюк Володимир Юрійович — к.мед. н., доц., зав. кафедри дитячої неврології і медико-соціальної реабілітації НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожичська, 9; тел. (044) 201-35-11.

Знаменська Тетяна Костянтинівна — д.мед.н, проф., керівник відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О. М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20.

Швейкіна Вікторія Борисівна — к.мед.н., ст.н.с. відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О. М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 16.11.2020 р., прийнята до друку 10.03.2021 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID id».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору.

Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою. Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою..

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.