

О. В. Денисенко^{1, 2},
 О. А. Шандра², д-р мед. наук, проф.,
 Т. В. Бузика¹,
 Л. М. Карпов¹, д-р біол. наук, проф.

ВПЛИВ КІРКОВОГО ЕЛЕКТРОПОДРАЗНЕННЯ ТА ІЗОПКАМІЛОНУ, КАРБАМАЗЕПІНУ НА ІНТЕРІКТАЛЬНУ СПАЙКОВУ АКТИВНІСТЬ ЛОБНОЇ КОРИ І ГІПОКАМПА ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ФОКАЛЬНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ У ЩУРІВ

¹Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,

²Одеський національний медичний університет

Сьогодні багато уваги приділяється механізмам формування та розвитку епілептогенних систем мозку, пошуку та з'ясування ролі компенсаторних і протисудомних механізмів, які активуються під час розвитку судомної активності у мозку і відіграють важливу роль у її припиненні [1–4]. Проте механізми формування епілептиформної активності (ЕПА) в корі й інших структурах мозку досі залишаються нез'ясованими. Формування епілептиформного кіркового осередку дає можливість досліджувати закономірності виникнення, розвитку, реорганізації епілептогенних й антиепілептогенних систем на рівні окремих структур мозку, пов'язаних із цією ділянкою кори, а також їх міжсистемних відношень.

Одним із електрографічних корелятивів, які спостерігаються при розвитку ЕПА, є виникнення епілептиформних позитивно-негативних спайкових потенціалів. Їх можна зареєструвати у віддаленому періоді після судомного нападу, за що вони дістали назву інтеріктальних (міжнападних) потенціалів. Механізми генерації та значення в епілептогенезі інтеріктальної спайкової (ІС) активності вивчені недостатньо. При дослідженні виникнення та розвитку інтеріктальної й іктальної активності в різних структурах мозку при фокальній епілепсії встановлено, що основою епілептиформних ефектів є формування первинного осередку в корі та гіпокампі, який визначає розвиток патологічної епілептичної системи, що викликає синдром генералізації ЕПА [1]. Низкою досліджень *in vitro* [5] та *in vivo* [6], а також у клінічних спостереженнях [7] показано, що стимуляція гіпокампальної ділянки з генерацією ІС знижує можливість розвитку іктальних розрядів. Проте характер модуляційного впливу ІС розрядів на розвиток судомних нападів залишається не до кінця з'ясованим. Більше того, у клінічній епілептіології наявність ІС на електроенцефалограмі (ЕЕГ) залишається важливою ознакою епілепсії, а та-

кож одним із критеріїв ефективності протіепілептичної терапії.

Мета досліджень — вивчення впливу внутрішньокіркового подразнення та системного введення ізопикамілону, карбамазепіну на динаміку частотно-амплітудних характеристик інтеріктальної спайкової активності лобної кори та гіпокампа в умовах сформованого пеніцилінового осередку.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти виконані на 50 самцях білих нелінійних щурів масою 200–250 г в умовах гострого експерименту. Підготовчі операції виконували під комплексним наркозом: тіопентал натрію (70 мг/кг) + калісол (7 мг/кг) внутрішньочеревино (в/чер). Усі поверхні рани обробляли розчином новокаїну (1 %). Трепанацийні отвори висвердлювали відповідно до координат, наведених в атласі G. Paxinos, C. Watson (1982). Оголювали лобну кору за координатами

$$AP = 1,0-4,0; L = 0,2-3,0.$$

Для відведення ЕЕГ від вентрального гіпокампа стереотаксично імплантували ніхромові електроди у лаковій ізоляції з діаметром кінчика 0,1–0,15 мм за координатами

$$AP = -4,8; L = 5,0; H = 7,5.$$

Кріплення ЕЕГ електродів на черепі здійснювали за допомогою протакрилу. Внутрішньокіркові подразнення здійснювали монополярно прямокутними імпульсами струму (1–20 В, 0,2 мс) з частотою 40–60 Гц за допомогою лабораторного електростимулятора ЕСЛ-2. Електричну нейрональну активність лобної кори реєстрували поверхневим, кульковим, золотим електродом. Біля подразнювального електрода розташовували смужку фільтрувального паперу розміром 1,5 × 1,5 мм, на якому знаходилася канюля, з'єднана з мікрошприцом. Його на-

повнювали розчиним у фізіологічному розчині бензилпеніциліном натрію (160 мМ), який подавали до кори в об'ємі близько 10 мкл. Трепанційний отвір після імплантації електродів і канюлі заливали теплим 3 % розчином агар-агару.

ЕЕГ-реєстрацію проводили протягом 15 хв до і 2–3 год після аплікації конвульсанту за допомогою диференційного посилювача біопотенціалів DL304 («НейроБиоЛаб», Росія), підключеного до АЦП (L-154, «Л-КАРД», Росія). ЕЕГ-активність записували й аналізували в середовищі програми багатоканального осцилографа «PowerGraph». Аналіз ЕЕГ-активності здійснювали після аплікації конвульсанту. Якщо формування епілептогенного осередку відбувалося з розвитком ІС-активності, визначали її тип за особливостями характеру генерації. За інтеріктальні спайки приймали високоамплітудні (> 300–400 мкВ), швидкі розряди, які склалися зі справжніх спайків (з тривалістю не більше 50 мс) і хвиль (50–200 мс) (рис. 1, а). Регулярним типом генерації ІС вважали такий при генерації розрядів з частотою 1 розряд за 3–20 с. При нерегулярній ІС-активності в ЕЕГ виявляли лише поодинокі потенціали, або вони реєструвалися невеликими групами (до 10)

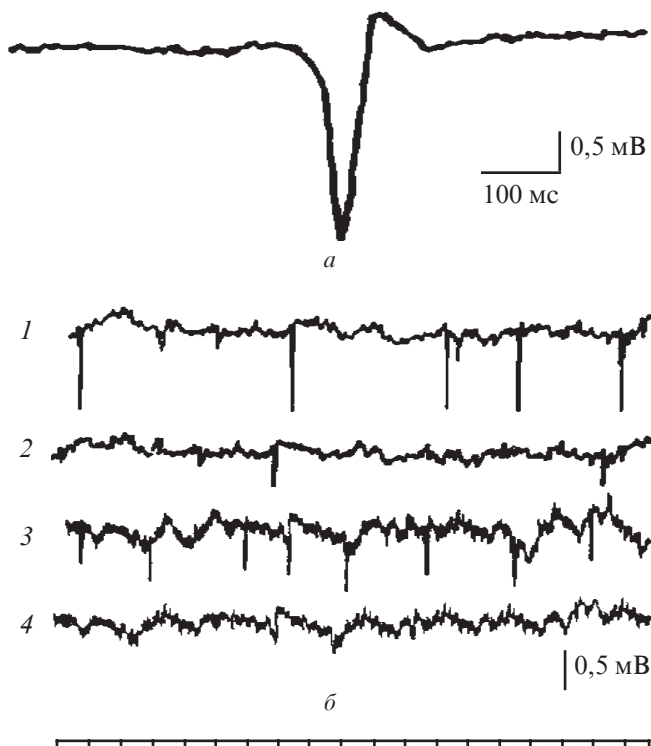


Рис. 1. Інтеріктальні спайки в лобній корі та гіпокампі мозку щурів після кіркової аплікації пеніциліну: а — типовий інтеріктальний спайковий потенціал на ЕЕГ лобної кори; б — інтеріктальна спайкова активність на ЕЕГ лобної кори та гіпокампа на 15-й хвилині після аплікації пеніциліну на ділянку правої лобної кори; 1–4 — відповідно права та ліва лобна кора, правий і лівий вентральний гіпокамп; відмітка часу — 1 с

зі значними інтервалами часу — до кількох хвилин.

У першій серії експериментів досліджували особливості змін ЕпА лобної кори та гіпокампа з регулярним ($n = 7$) та нерегулярним типом генерації ІС ($n = 7$) за умов високочастотного внутрішньокіркового електричного подразнення. У другій серії дослідів аналізували ЕпА з регулярними ІС у корі та гіпокампі після в/чер введення нового похідного ГАМК і нікотинової кислоти ізопікамилону (натрієвої солі N-нікотинної-ГАМК; «Консорциум-ПИК», Росія) у дозі 20 мг/кг ($n = 8$) та карбамазепіну («Sigma», США) у дозі 15 мг/кг ($n = 7$). У 7 тварин аналізували ЕпА з регулярними ІС без застосування додаткових факторів.

Аналізували періоди генерації спайкової ЕпА з дослідженням динаміки амплітуди ІС та їх частоти. Вивчали потужність ІС-активності, яку визначали як добуток частоти ІС за одну хвилину та середнього значення амплітуд цих потенціалів за той же період. Потужність виражали в умовних одиницях. Усі результати обробляли статистично. Для визначення вірогідності інтервальних значень (амплітуди, частоти ІС, потужності осередків епілептичної активності) використовували параметричний критерій ANOVA.

Результати дослідження та їх обговорення

Аплікація пеніциліну на ділянку лобної кори головного мозку щурів спричиняла розвиток епілептиформного осередку. Протягом перших 5 хв після поверхневої аплікації розчином пеніциліну в корі з'являлися епілептиформні розряди-спайки амплітудою до 2 мВ і тривалістю до 200 мс (див. рис. 1, а). Цими потенціалами були міжнападні пароксизми, що дістали назву ІС. Протягом подальших 5–10 хв після аплікації конвульсанту у більшості щурів (у 36 із 50) відмічали розвиток інтеріктальних розрядів у гіпокампі, але з меншою амплітудою (до 1 мВ). При цьому у 29 тварин відбувався розвиток регулярної синхронної ІС-активності в ЕЕГ лобної кори та гіпокампа з частотою від 10 до 22 за 1 хв (див. рис. 1, б). У 7 щурів із ІС у гіпокампі спайкові потенціали мали нерегулярний характер.

Високочастотне внутрішньокіркове електричне подразнення у 6 щурів із 7 з регулярним ІС у гіпокампі не спричиняло розвитку іктального розряду ані в лобній корі, ані в гіпокампі. Тим же часом у 4 щурів із 7 без регулярних ІС подібне електричне подразнення лобної ділянки кори призводило до збільшення частоти генерації епілептиформних ІС розрядів у корі з подальшим розвитком іктальної активності тривалістю до 1 хв.

При попередньому дослідженні впливу системного введення ізопікамилону (20–100 мг/кг)

на сформовану регулярну ІС-активність лобної кори та гіпокампа було встановлено, що у 82 % тварин при введенні цього похідного ГАМК у всіх дозах на фоні змодельованої фокальної ЕпА на 5–15-й хвилини після аплікації конвульсанту виникало посилення потужності ІС-активності в корі. Ступінь посилення кіркової ІС-активності залежав від дози та був найбільш виражений при введенні ізопікамилону в дозі 20 мг/кг [8]. Слід відзначити, що в таких дозах у тесті антагонізму з пікротоксином ізопікамилон виявляв протисудомний ефект [9].

У наших дослідках за результатами аналізу частотно-амплітудних характеристик гіпокампа ІС-активності після введення ізопікамилону (20 мг/кг) відзначили різну динаміку цієї активності у різних тварин (рис. 2, 3). У 5 тварин із 8 до введення препарату частота ІС у корі становила $(13,27 \pm 2,35)$ за 1 хв, в гіпокампі — $(34,45 \pm 5,26)$ за 1 хв. Протягом перших 5–10 хв після введення ізопікамилону відбувалося значне посилення цього показника в корі — до $(45,11 \pm 4,18)$ за 1 хв, а одночасно з цим — пригнічення частоти ІС у гіпокампі — до $(13,60 \pm 2,32)$ за 1 хв (див. рис. 2, а). Одночасно в корі зареєстрували різке посилення амплітуди ІС — з $(1,48 \pm 0,32)$ до $(3,12 \pm 0,54)$ мВ (див. рис. 2, б). За перші 10–12 хв після введення пре-

парату потужність ЕпА у корі посилювалась у 6,6 разу (див. рис. 2, в). У трьох інших випадках після введення препарату (20 мг/кг) спостерігали зниження частоти ІС у першу хвилину з $(10,33 \pm 2,52)$ до $(5,00 \pm 0,35)$ в корі та з (9 ± 1) до $(5,00 \pm 0,48)$ в гіпокампі. Протягом наступних 15–20 хв після введення цей показник не змінювався (див. рис. 3, а). Амплітуда ІС у корі зменшувалася з $(1,23 \pm 0,17)$ до $(0,75 \pm 0,09)$ мВ, а в гіпокампі, навпаки, збільшувалася з $(0,48 \pm 0,22)$ до $(0,60 \pm 0,16)$ мВ (див. рис. 3, б). При такому збереженні рівня ІС-активності в гіпокампі (60–80 % від вихідного рівня) потужність активності у корі не збільшувалася (див. рис. 3, в). Потужність кіркової ІС-активності зменшувалася (рис. 3, в).

Після введення карбамазепіну (15 мг/кг) протягом перших 20–30 хв частота епілептиформних ІС у корі та гіпокампі не змінювалася (рис. 4, а). При цьому спостерігалося поступове зниження амплітуди ІС: з $(1,30 \pm 0,32)$ до $(0,61 \pm 0,22)$ мВ у корі та з $(0,90 \pm 0,12)$ до $(0,70 \pm 0,16)$ мВ у гіпокампі (див. рис. 4, б). Потужність ЕпА у корі мозку знижувалася протягом періоду реєстрації. Потужність гіпокампальної спайкової активності протягом 20–30 хв після ін'єкції препарату залишалася на рівні 80–90 % від вихідного (див. рис. 4, в). У цілому,

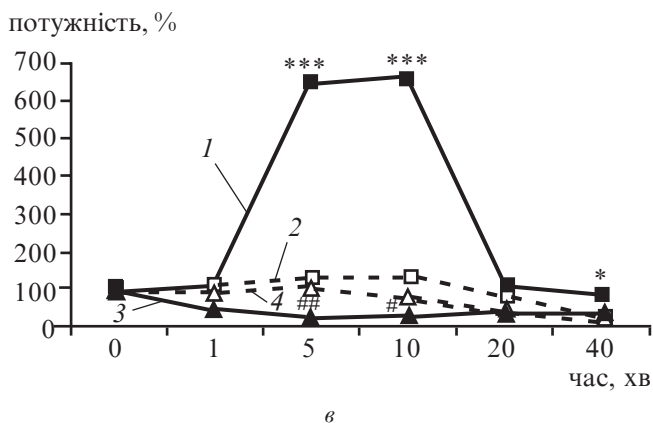
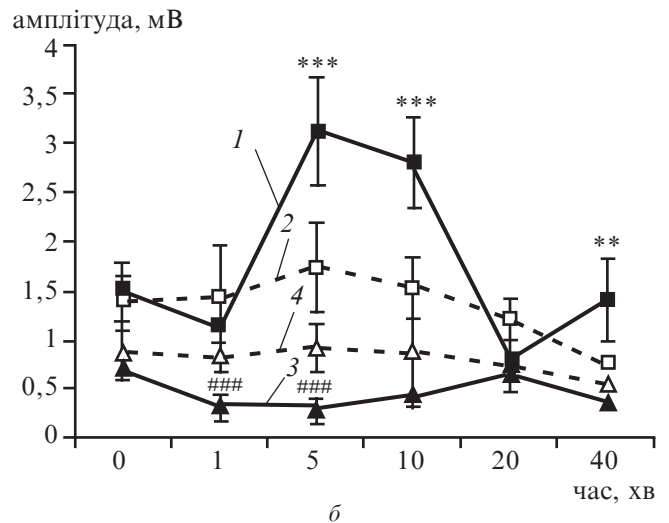
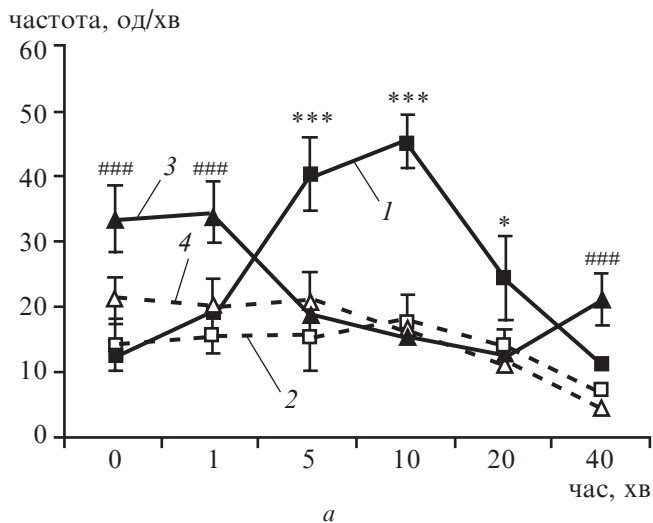


Рис. 2. Вплив ізопікамилону в дозі 20 мг/кг на інтеріктальну спайкову активність у лобній корі в умовах пригнічування гіпокампальної активності. На рис. 2–4: а — частота ІС; б — амплітуда ІС; в — потужність ІС-активності; 1 — досліджувані показники спайкової активності в корі; 2 — досліджувані показники спайкової активності в корі в контролі; 3 — досліджувані показники спайкової активності в гіпокампі; 4 — досліджувані показники спайкової активності в гіпокампі (контроль); * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$ — вірогідні відмінності досліджуваних показників кіркової активності порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях; # — $P < 0,05$, ## — $P < 0,01$, ### — $P < 0,001$ — вірогідні відмінності досліджуваних показників гіпокампальної активності порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях

карбамазепін більшою мірою впливав на амплітуду ІС, при цьому частотні характеристики пароксизмальної активності суттєво не змінювалися.

Протягом декількох десятків років епіптологи вважали, що збільшення частоти й амплітуди ІС пов'язано з підвищенням епілептичних впливів у нейрональних структурах і є виявленням активації просудомних механізмів.

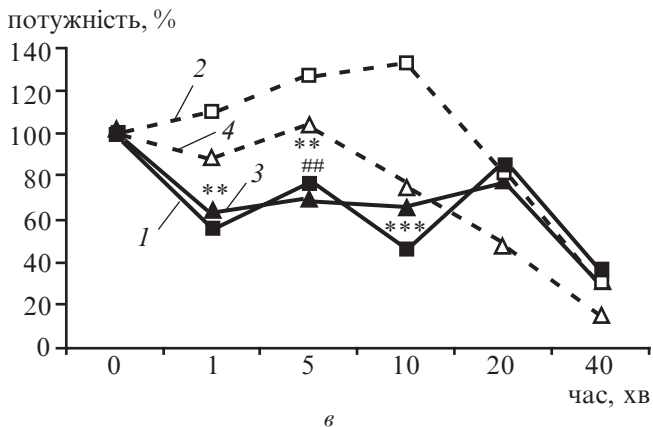
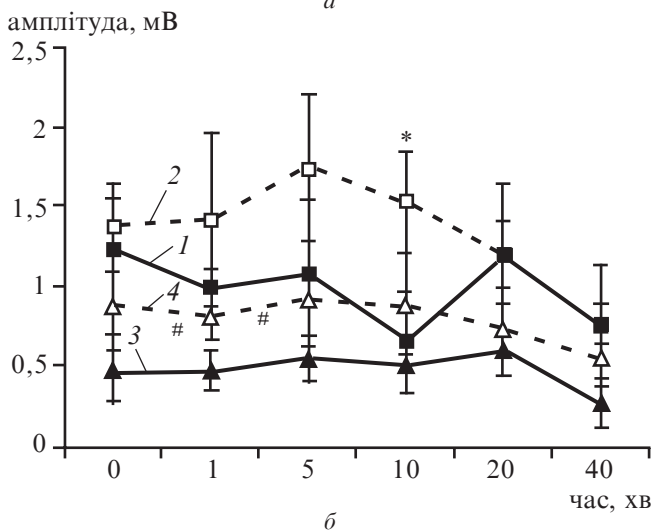
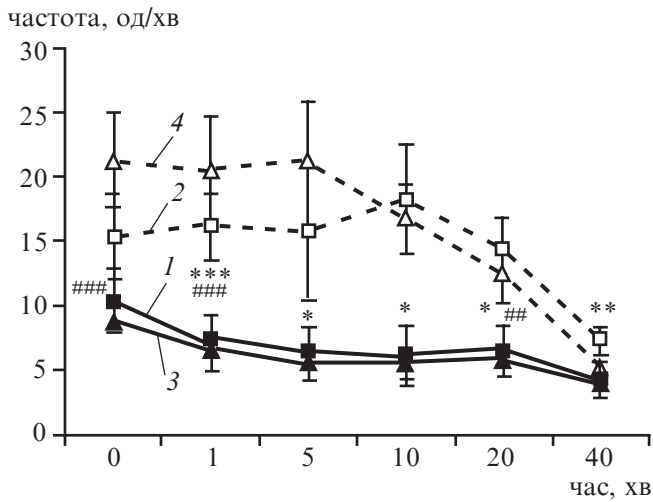


Рис. 3. Вплив ізопікамилону в дозі 20 мг/кг на інтеріктальну спайкову активність у лобній корі в умовах збереження вихідного рівня потужності гіпокампальної активності

Особливо це стосується пароксизмальної активності гіпокампа — структури, яку вважають важливою частиною епілептогенної системи [1; 2]. Для визначення функціональної ролі ІС-активності ми застосовували додаткові електричні та фармакологічні фактори на фоні сформованого епілептиформного кіркового осередку. У тварин із регулярним і нерегулярним типом ІС-активності гіпокампа ці тести

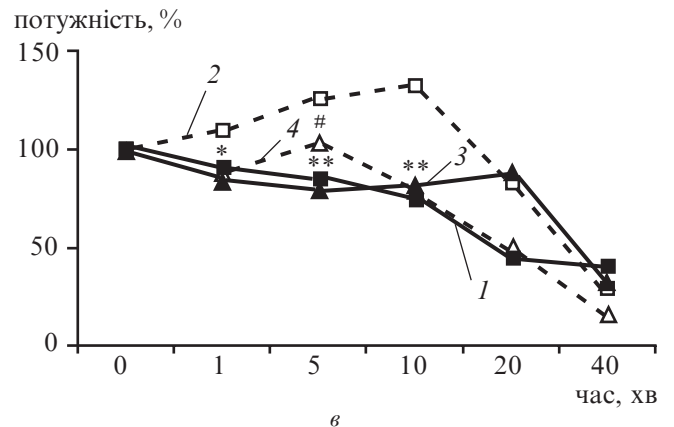
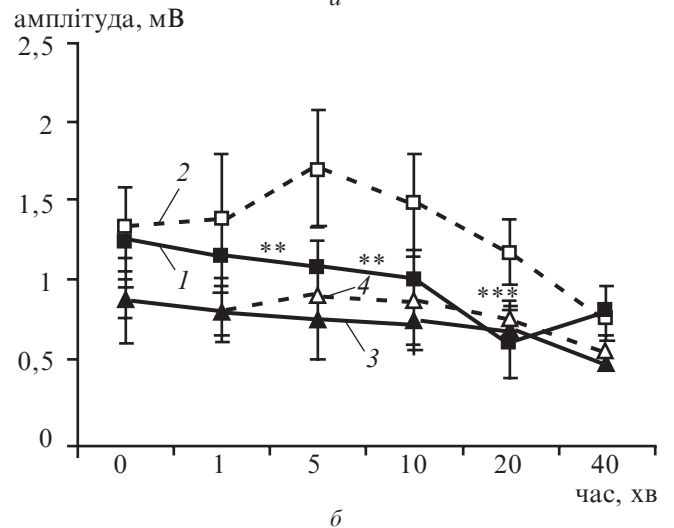
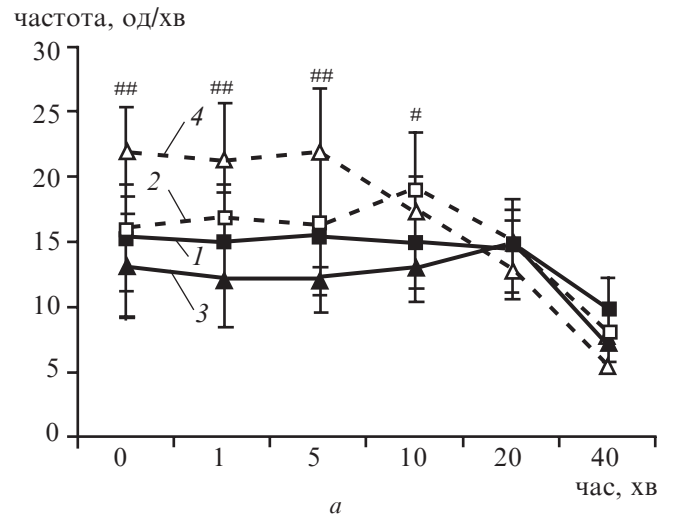


Рис. 4. Вплив карбамазепіну на інтеріктальну спайкову активність у лобній корі та гіпокампі

іноді викликали розвиток протилежних ефектів. Виявили, що генерація синхронної, регулярної ІС-активності у корі та гіпокампі запобігала розвитку іктальних розрядів під впливом високочастотного внутрішньокіркового електричного подразнення, зокрема у корі головного мозку шурів.

Введення ізопікамилону приводило до посилення амплітудно-частотних характеристик регулярної ЕпА в лобній корі протягом перших 20 хв, але тільки в тих випадках, коли значно зменшувалася генерація ІС у гіпокампі. Якщо рівень потужності ІС-активності гіпокампа після введення ізопікамилону залишався високим, то спостерігали поступове зниження потужності епілептичної активності нейронів лобної кори.

Карбамазепін у дозі, яка зменшувала потужність ІС-активності кори, переважно впливав на амплітуду ІС у корі та гіпокампі і не змінював їх частоти. Інші автори при дослідженнях внутрішньоклітинної ЕпА на фоні введення карбамазепіну, вальпроату натрію показали зміни, насамперед, амплітуди пароксизмальних розрядів та їх форми [3].

Таким чином, наведені результати свідчать про те, що збереження високого рівня потужності ІС-активності в гіпокампі, можливо, пов'язано з активацією механізмів контролю ЕпА. Дисбаланс між функціональним станом гальмівних і збуджувальних систем, який розвивається при аплікації на кору конвульсивних доз пеніциліну, пов'язаний із прямою дією медикаменту, що неспецифічно блокує хлорний іонофор ГАМК_A-бензодіазепінового рецепторного комплексу [2]. Відома також важлива роль гальмівних механізмів у формуванні синхронізованих високоамплітудних розрядів, до яких належать ІС [2; 10]. Результати досліджень інших авторів показують можливу роль ГАМК_B-рецепторів у механізмах пригнічення ЕпА [11; 12]. У дослідженнях на комбінованих зрізах гіпокампа й енторинальної кори визначили, що функціональна цілісність вентрального гіпокампа є необхідною умовою для активації протисудомних механізмів [13; 14]. Були зареєстровані два типи ІС-активності, які опосередковані різними нейротрансмітерними механізмами — глутаматергічними та ГАМК-ергічними. Ця активність генерувалася в різних структурах, одна — в гіпокампі, інша — в корі, і при збереженні зв'язків впливала одна на одну. У цих експериментах агоністи ГАМК_B-рецепторів викликали протилежні ефекти [11]. Доведено, що активація збуджувальних і гальмівних систем може контролювати здатність нейронів кори генерувати судомні розряди [13; 14]. Ми припускаємо, що в умовах особливої морфофункціональної структурної організації гіпокампа та кори, зв'язків гіпокампа з корою, регулярна

ІС-активність вентрального гіпокампа здатна знижувати рівень збудливості нейронів кіркового осередку навіть у відсутності ГАМК_A-опосередкованого гальмування.

Висновки

1. При формуванні пеніцилінового кіркового осередку інтеріктальна спайкова активність у корі та гіпокампі мозку шурів розвивалася у 72 % тварин, у 58 % особин ця активність мала синхронний і регулярний характер.

2. Високочастотне внутрішньокіркове електричне подразнення у 85,7 % тварин з регулярними інтеріктальними спайками в гіпокампі не викликало розвитку іктального розряду в лобній корі та гіпокампі. У тварин без регулярних інтеріктальних спайків електричне подразнення лобної ділянки кори не спричиняло розвитку справжнього судомного іктального розряду у 43 % випадків.

3. Введення ізопікамилону в дозі 20 мг/кг при розвитку депресії гіпокампальної інтеріктальної спайкової активності викликало значне — у 6,6 разу — посилення потужності ЕпА лобної кори.

4. В умовах збереження високого рівня гіпокампальної інтеріктальної спайкової активності після введення ізопікамилону в дозі 20 мг/кг у корі відбувалося зменшення потужності даної активності.

5. Введення карбамазепіну в дозі 15 мг/кг, яка призводила до поступового пригнічування ЕпА в лобній корі, викликало зменшення амплітуди інтеріктальних спайків у корі та гіпокампі зі збереженням їх частоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гиппокамп как детерминантная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге* / Г. Н. Крыжановский, Р. Ф. Макулькин, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 1985. — Т. 99, № 5. — С. 527–532.
2. *Семьянов А. В. Клеточно-молекулярные механизмы фокального эпилептогенеза* / А. В. Семьянов, О. В. Годухин // Успехи физиологических наук. — 2001. — Т. 32, № 1. — С. 60–78.
3. *De Curtis M. Interictal spikes in focal epileptogenesis* / M. de Curtis, G. Avanzini // Prog. Neurobiol. — 2001. — N 63. — P. 541–567.
4. *Shandra A. A. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation during kindling* / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy. — Singapore : Research Signpost, 2009. — P. 99–120.
5. *Bickson M. Suppression of epileptiform activity by high frequency sinusoidal fields in rat hippocampal slices* / M. Bickson, J. Lian, P. Hahn // J. Physiol. — 2001. — N 531. — P. 181–191.
6. *Quenching: inhibition of development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation* / S. R. B. Weiss, X. L. Li, J. Rosen, H. Li // Neuroreport. — 1995. — N 4. — P. 2171–2176.

7. *Analysis of intracerebral EEG recordings of epileptic spikes: insights from a neural network model* / S. Demont-Guignard, P. Benquet, U. Gerber, F. Wendling // IEEE Trans. Biomed. Eng. — 2009. — N 12 (56). — P. 2782–2795.

8. *Влияние пикамилона и изоикамилона на корковую эпилептиформную ЭЭГ активность у крыс* / О. В. Денисенко, Т. В. Бузыка, Л. М. Карпов, Л. И. Семик // *Нейронауки: теоретические и клинические аспекты*. — 2008. — Т. 4, № 1 (приложение). — С. 19–20. (Матер. 4-й конф. Украинского общества нейронаук, посв. 100-летию со дня рождения акад. НАН Украины Ф. М. Серкова)

9. *Влияние пикамилона и изоикамилона на формирование поведенческих нарушений у мышей при развитии генерализованной пикротоксин-вызванной судорожной активности* / О. В. Денисенко, Т. В. Бузыка, Л. М. Карпов, Т. В. Коломийчук // *Сучасні питання фізіології та медицини*. — Д. : Вид-во ДНУ, 2007. — С. 29. (Матер. конф., присв. 85-річчю заснування кафедри фізіології людини і тварин та 100-річчю з дня народження П. Є. Мощного, Дніпропетровськ 26–28 вересня 2007 р.)

10. *Masking synchronous GABA-mediated potentials controls limbic seizures* / M. Barbarosie, J. Louvel, M. D'Antonio [et al.] // *Epilepsia*. — 2002. — Vol. 43, N 12. — P. 1469–1479.

11. *GABA(B) receptor activation and limbic network ic-togenesis* / M. Avoli, R. Benini, P. de Guzman, A. Omar // *Neuropharmacol.* — 2004. — Vol. 46, N 1. — P. 43–51.

12. *Effects of a GABA-B receptor agonist baclofen on cortical epileptic afterdischarges in rats* / P. Mares, J. Lindovsky, R. Slamberova, H. Kubova // *Epileptic Disord.* — 2007. — Suppl. 1. — P. 44–51.

13. *Avoli M. Do interictal discharges promote or control seizures? Experimental evidence from an in vitro model of epileptiform discharge* / M. Avoli // *Epilepsia*. — 2001. — Vol. 42, Suppl. 3. — P. 2–4.

14. *Avoli M. Interictal-ictal interactions and limbic seizure generation* / M. Avoli, M. Barbarosie // *Rev Neurol (Paris)*. — 1999. — Vol. 155, N 6/7. — P. 468–471.

УДК 612.825.1

О. В. Денисенко, О. А. Шандра, Т. В. Бузыка, Л. М. Карпов

ВПЛИВ КІРКОВОГО ЕЛЕКТРОПОДРАЗНЕННЯ ТА ІЗОПІКАМІЛОНУ, КАРБАМАЗЕПІНУ НА ІНТЕРІКТАЛЬНУ СПАЙКОВУ АКТИВНІСТЬ ЛОБНОЇ КОРИ І ГІПОКАМПА ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ФОКАЛЬНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ У ЩУРІВ

Вивчали вплив кіркової електростимуляції та системного введення ізоікамілону, карбамазепіну на динаміку частотно-амплітудних характеристик інтеріктальної спайкової (ІС) активності лобної кори та гіпокампа в умовах сформованого пеніцилінового осередку. Генерація регулярної ІС-активності запобігала розвитку іктальних розрядів під впливом високочастотної внутрішньокіркової електричної стимуляції. Введення ізоікамілону призводило до посилення амплітудно-частотних характеристик регулярної епілептиформної спайкової активності в лобній корі, але тільки в тих випадках, коли значно зменшувалася генерація ІС у гіпокампі. Карбамазепін, зменшуючи потужність ІС-активності кори, більшою мірою впливав на амплітуду ІС у корі та гіпокампі і, практично, не змінював частоту спайкових потенціалів.

Ключові слова: інтеріктальна спайкова активність, лобна кора, гіпокамп, ізоікамілон, карбамазепін.

UDC 612.825.1

O. V. Denysenko, O. A. Shandra, T. V. Buzyka, L. M. Karpov

THE INFLUENCE OF CORTICAL ELECTRICAL STIMULATION AND ISOPICAMILON, CARBAMAZEPINE ON THE INTERICTAL SPIKING ACTIVITY IN RAT'S FRONTAL CORTEX AND HIPPOCAMPUS IN FOCAL EPILEPSY MODEL

The influence of high-frequency electrical stimulation, administrations of isopicamilon and carbamazepine on the development of the regular interictal spikes (IS) in the rat's frontal cortex and hippocampus on the epileptiform activity generation in a penicillin model were investigated. Ictal discharge generation after high-frequency electrical stimulation was prevented by generation of the regular IS. The activation of the regular epileptiform cortical IS was observed after injection of isopicamilon only during depression of IS in the hippocampus. Carbamazepine demonstrated the IS amplitude reduction without changing frequency.

Key words: interictal spikes, frontal cortex, hippocampus, isopicamilon, carbamazepine.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



**ДОСЯГНЕННЯ
БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

У випусках журналу:

**Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті**

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї