

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.853-092(048.8)

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).223-233

ГРНТИ 76.29.51+76.03.29

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

О ПАТОГЕНЕЗЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ (ОБЗОР)

Афанасьева Г. А.¹, Щетинин Е. В.², Фисун А. В.¹, Дмитриенко Е. А.¹

¹Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского
Министерства здравоохранения РФ (Саратов, Россия)

²Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)

Аннотация В обзоре приведены статистические сведения о заболеваемости эпилепсией в различных странах, в том числе, в России и отдельных её регионах. Обсуждаются различные механизмы формирования эпилептической гипервозбудимости нейронов головного мозга. Анализируется роль ионного дисбаланса, медиаторных, нейрохимических нарушений в развитии эпилептической активности, как приобретенного, так и наследственного происхождения, в том числе значение молекулярно-генетических изменений – мутаций и эпигенетических механизмов, которые в совокупности обеспечивают патологические изменения мембранного потенциала нейронов головного мозга. В статье освещены причины и механизмы развития мембранных каналопатий и нарушений трансмембранного ионного транспорта, лежащих в основе изменений электро-физиологических свойств нейронов. В статье приведены сведения отечественной и зарубежной литературы о значении сдвигов иммунологического, цитокинового статусов в патогенезе эпилептической гипервозбудимости нейронов различных отделов головного мозга.

Ключевые слова: эпилепсия, нейроны, каналопатии, нейромедиаторы

Для цитирования: Афанасьева Г. А., Щетинин Е. В., Фисун А. В., Дмитриенко Е. А. О патогенезе эпилептических приступов (обзор) // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 223-233. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).223-233

Research Article

ON THE PATHOGENESIS OF EPILEPTIC SEIZURES (REVIEW)

Afanasyeva G. A.¹, Shchetinin E. V.², Fisun A. V.¹, Dmitrienko E. A.¹

¹V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of RF (Saratov, Russia)

²Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Abstract The review shows the statistics about the epilepsy morbidity in different countries, including Russia and its individual regions. We discuss various mechanisms of development of epileptic hyperexcitability of brain neurons. We summarize the knowledge about the role of ion imbalance, transmitters, neurochemical disorders in the epileptic activity development, both acquired and hereditary, including the significance of molecular genetic alterations, namely mutations and epigenetic mechanisms that together cause pathological changes in the membrane potential of brain neurons. The article highlights the causes and mechanisms of development of membrane channelopathy and transmembrane ion transport disorders, which underlie changes in the electrophysiological properties of neurons. The article provides information from Russian and foreign literature about the significance of immunological and cytokine shifts in the pathogenesis of epileptic hyperexcitability of neurons in different parts of the brain.

Key words: epilepsy, neurons, channelopathies, neurotransmitters

For citation: Afanasyeva G. A., Shchetinin E. V., Fisun A. V., Dmitrienko E. A. On the pathogenesis of epileptic seizures (review) // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 223-233. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).223-233

Введение

Эпилепсия – хроническое неврологическое заболевание головного мозга, которым страдают пациенты различных возрастных групп [1].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения в 2019 году 70 млн человек наблюдались по поводу диагноза «эпилепсия», что составляло около 1% населения всего мира. Ежегодно в разных странах это заболевание впервые устанавливается у 2,5 млн человек [2].

Проведённые популяционные исследования выявили следующую распространённость рассматриваемой патологии: в Европе от 5,3 до 6,5 случаев на 1 тыс. населения. В Центральной и Южной Америке значения встречаемости на 1 тыс. человек варьируют от 3,7 в Аргентине до 22,2 – в Эквадоре. Наиболее часто диагноз эпилепсии устанавливается в Танзании, Колумбии, Чили и Мексике (соответственно 20, 19,5, 19 и 18,2 случаев заболевания на 1000 населения), меньше всего пациентов выявлено в ЮАР (6–8 человек на 1000 населения) [2].

По статистическим данным Министерства здравоохранения России, в 2016 году в нашей стране было выявлено 374 206 пациента с эпилепсией, что соответствовало 0,2% населения страны. Общая распространённость патологии составила 255,4 на 100 тыс. населения и характеризовалась неоднородностью распределения в различных субъектах Российской Федерации. В Республиках Крым (82,5) и Адыгея (97,4), в Волгоградской (78,0), Тамбовской (90,9), Курской (81,5) и Рязанской областях (95,4) зарегистрировано наименьшее число больных эпилепсией на 100 тыс. населения. Наибольшая частота встречаемости эпилепсии (728 больных на 100 тыс. чел.) выявлена в Республике Саха, Якутии [3].

Международной Противозепилептической Лигой (ILAE) эпилепсия была определена как «хроническое состояние мозга, характеризующееся устойчивой предрасположенностью к возникновению эпилептических приступов, а также различными нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями» [4, 5].

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе нет единого представления об этиологии и патогенезе эпилепсии, обсуждаются различные концепции формирования эпилептической гипервозбудимости нейронов [1, 6, 7].

Не вызывает разногласий представление о том, что клинические проявления заболевания возникают в связи с формированием чрезмерных нейронных разрядов в коре головного мозга (ГМ), причины и механизмы которых разнообразны и окончательно не изучены [1, 8].

Известно, что в развитии эпилептической активности нейронов важнейшую роль играют ионный дисбаланс, медиаторные, энергетические, а также нейрохимические нарушения как приобретенного, так и наследственного происхождения, в том числе молекулярно-генетические изменения – мутации и

эпигенетические механизмы, которые в совокупности обеспечивают изменения мембранного потенциала клеток коры ГМ [9-11].

В результате неадекватного возбуждения большого количества нейронов создаются условия для формирования эпилептического очага или эпилептической системы [4-8].

Основная часть

Как известно, электрофизиологические свойства биологических мембран и уровень их поляризации зависят от механизмов транспорта различных ионов, в том числе, от состояния ионных каналов. Нарушения структуры и функций ионных каналов нейролеммы – каналопатии – являются важным патогенетическим звеном формирования эпилептической активности нейронов. Ионные каналы образованы мембранными белками, регулирующими транспортную функцию мембраны, внутри- и внеклеточный состав электролитов. Ионные каналы участвуют в формировании потенциала действия и, следовательно, играют решающую роль в эпилептогенезе, так как обеспечивают возбудимость нейрона. Ионные каналы обладают способностью модифицировать свою проницаемость при изменениях показателей мембранного потенциала. Молекулы ионных каналов несут заряды и могут смещаться под влиянием колебаний силы электрического поля. Эти изменения регистрируются в виде «воротных токов» [12, 13].

Ионные каналы могут находиться в закрытом, открытом и инактивированном состояниях. Открытое состояние канала нестабильно и преобразуется спонтанно в закрытое инактивированное. Инактивация канала осуществляется участками канального белка на внутренней поверхности мембраны. Пароксизмальная деполяризация мембран нейронов обусловлена изменениями структуры K^{+} - и Na^{+} -каналов и смещением ионного равновесия внутри и вне клетки [12, 13].

Наиболее тщательно исследованы Na^{+} -каналы, которые состоят из гликопротеина с молекулярной массой 300 000 Да. Разные типы мембран содержат от 1 до 50 Na^{+} -каналов на 1 мкм^2 , их белки сходны между собой по структуре и функциям. В экспериментальных исследованиях показано, что даже изолированные молекулы Na^{+} -каналов, встроенные в искусственные липидные мембраны, продолжают функционировать [13].

Na^{+} -каналы обладают высокой избирательностью, что предотвращает одновременное поступление во внутриклеточную среду других ионов, особенно K^{+} , которые имеют почти те же размеры. Что касается анионов, то они удерживаются отрицательными зарядами у входа в канал. Избирательность для катионов объясняется специфическим связыванием иона во время его прохождения через канал. Формирование эпилептической системы может быть результатом гипервозбудимости нейронов в условиях длительного открытия Na^{+} -каналов

вследствие изменения их структуры и функций, накопления ионов натрия внутри клетки [13].

Так, нарушения функции Na^+ -каналов и развитие эпилепсии в ряде случаев ассоциировано с генетической предрасположенностью к формированию чрезмерной электрической активности нейронов ГМ. Натриевые каналопатии могут быть обусловлены генетической мутацией генов, кодирующих синтез различных трансмембранных белков. Например, мутациями гена *SCN1A* (*sodium channel, voltage-gated, type I, alpha-subunit* – вольтаж-зависимые Na^+ -каналы I типа, альфа-субъединица). Этот ген расположен на длинном плече 2 хромосомы (2q24.3) и обеспечивает работу NaV1.1 -каналов, которые транспортируют ионы Na^+ в клетку и играют ключевую роль в способности клетки генерировать и передавать электрические импульсы. В настоящее время обнаружено более 150 мутаций в данном гене [13].

Мутации в гене *SCN1A* обеспечивают нарушения функции NaV1.1 -каналов и, соответственно, характер и тяжесть течения судорожных пароксизмов. Среди форм патологии, связанных с этими мутациями, выделяют простые фебрильные приступы, которые начинаются в младенчестве и обычно прекращаются в возрасте пяти лет, а также генерализованную эпилепсию с фебрильными приступами плюс (*Generalized Epilepsy with Febrile Seizures plus, GEFS+*). Миссенс-мутации *SCN1A* сопровождается развитием тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества [13].

Избыток ионов K^+ во внеклеточном пространстве является ещё одним из патогенетических факторов формирования эпилептического очага. Во время интенсивной электрической активности высокая внеклеточная концентрация Na^+ заметно не меняется, а концентрация K^+ может существенно возрастать. В различных клетках обнаружены несколько типов K^+ -каналов, которые отличаются параметрами состояния канала, зависящими от потенциала мембраны, внутриклеточного содержания Ca^{2+} и других факторов. Разнообразие K^+ -каналов обуславливает различные формы потенциала действия, скорость реполяризации, особенности следовых потенциалов нейрона [14].

Мутации *de novo* в гене *KCNA2* (*potassium voltage-gated channel subfamily A member 2, вольтаж-зависимые калиевые каналы подсемейства A 2 типа*) вызывают либо потерю, либо усиление функции напряжённо-закрытого K^+ -канала (KV1.2), что в обоих случаях приводит к развитию эпилептической энцефалопатии [14].

Филогенетически более древними являются механизмы функционирования Ca^{2+} -каналов. Содержание Ca^{2+} в покоящейся клетке очень низкое и составляет 10^{-8} – 10^{-7} моль·л⁻¹. Входящий Ca^{2+} -ток, который возникает одновременно с Na^+ -током, обеспечивает деполяризацию мембраны [34]. Повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} обусловлено и мобилизацией ионов из внутриклеточного депо. При повышении содержания внутриклеточного Ca^{2+} до 10^{-5} моль·л⁻¹ происходит выделение из нервных окончаний везикул, содержащих медиаторы [15].

Во время высокочастотного возбуждения нейронов снижается внеклеточная концентрация Ca^{2+} , что повышает возбудимость клеточной мембраны и способствует генерированию потенциалов действия во время деполяризации, что проявляется патологической гиперактивностью, генерированием разрядов судорожного типа. Снижение уровня Ca^{2+} в плазме крови усиливает нерегулируемое возбуждение мышечных клеток и развитие судорог скелетной мускулатуры – синдрома тетании [15].

Несомненно, важную роль в формировании судорожных приступов играет нарушение функций глутаминергической системы, её NMDA-рецепторов (*N-methyl-D-aspartate-receptors*, рецепторы глутамата, избирательно связывающие N-метил-D-аспартат) и нейротрансмиттера глутамата. Наибольшее число синапсов, которые используют глутамат в качестве возбуждающего медиатора, локализованы в гиппокампе и переднем мозге. При патологической импульсации глутамат связывается с рецепторами в течение более длительного промежутка времени, что сопровождается увеличением концентрации ионов Ca^{2+} внутри клеток и выведением из них ионов K^{+} [16].

В работах зарубежных исследователей показано, что более чем 950 генов ассоциировано с развитием эпилепсии. Большинство из них кодируют работу ионных каналов для Na^{+} , K^{+} , Ca^{2+} , Cl^{-} и других ионов, расположенных в нейролемме [2, 9, 10, 17].

Тесное взаимодействие нервной, гуморальной и иммунной систем в регуляции функций ГМ обеспечивает важную патогенетическую роль иммунологических расстройств в патогенезе эпилепсии [18].

Риск развития эпилептической активности нейронов повышен при системных аутоиммунных заболеваниях, особенно при системной красной волчанке и сахарном диабете 1 типа. Сосудистые и метаболические изменения при аутоиммунных формах патологии являются важнейшими факторами риска развития эпилепсии. Аутоиммунные механизмы могут обеспечивать развитие мембранных каналопатий и, соответственно, изменение электро-физиологических свойств нейронов ГМ [18, 19].

Так, возможно блокирование ионных каналов нейролеммы специфическими антителами. Подтверждением этого служит обнаружение антител к глутаматергическим NMDA-рецепторам в крови и спинномозговой жидкости пациентов при энцефалите и эпилепсии [16, 20].

В исследованиях на крысах показано, что антитела образуются в основном к N-терминалям NR1 субъединицы NMDA-рецептора. Кроме того, выработка антител в NR1-субъединице NMDA-рецепторов одновременно вызывает развитие нарушения внешнего дыхания, что, в свою очередь, усугубляет гипоксические проявления и усиливает судороги. При развитии анти-NMDA-рецепторного энцефалита в аутоиммунный процесс вовлечены отделы переднего мозга, в том числе префронтальная кора, гиппокамп, миндаля и гипоталамус. Авторы исследования

объясняют данный факт наибольшей экспрессией NR1/NR2B-гетеромеров NMDA-рецепторов в указанных структурах [16].

Участие гиппокампа и амигдаллярного комплекса в развитии эпилептического приступа может быть подтверждением взаимосвязи нейрогенных и иммунных механизмов в патогенезе эпилепсии, поскольку эти отделы ГМ оказывают существенное влияние на функцию не только нервной, но и иммунной систем [16].

Важная роль в формировании и поддержании активности эпилептической системы принадлежит несостоятельности антиэпилептических структур (латеральных ядер гипоталамуса, хвостатого ядра, мозжечка, ретикулярной формации). Так, в процессах индукции и формирования эпилептической активности в ГМ, важное значение имеет активность опиоидергической системы и интенсивность продукции эндорфинов и энкефалинов. В соответствии с представлениями о патологической эпилептической системе возникновение повышенной судорожной активности может быть обусловлено гиперпродукцией возбуждающих и/или уменьшением образования тормозных нейромедиаторов, нарушение высвобождения их в синаптическую щель, изменение чувствительности рецепторов, дефекты механизмов инактивации – чрезмерно быстрое удаление тормозных и/или избыточное накопление возбуждающих медиаторов [1, 8, 18].

Следует также отметить роль сдвигов цитокинового статуса в формировании судорожных приступов. Цитокины, являясь важным звеном гуморальной регуляции, оказывают существенное влияние на процессы нейронального развития и регуляции работы нервной системы как в условиях нормы, так и при патологии. За последние десятилетия большое внимание зарубежных и отечественных учёных уделено изучению значения про- (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) и противовоспалительных (IL-1Ra, IL-10, TGF- β) цитокинов в патогенезе экспериментальных и клинических форм эпилепсии. Известно, что провоспалительные цитокины оказывают проконвульсивное действие. В экспериментальных исследованиях показано, что их уровень повышается при приступах, вызванных химическими препаратами или электростимуляцией [23].

Кроме того, выявлена взаимосвязь между уровнем ряда цитокинов и нейротрансмиттеров – ГАМК- и глутаматергических, которые занимают важное место в эпилептогенезе. Так, провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6 и TNF- α ингибируют обратный захват глутамата астроцитами, тем самым повышая эксайтоксичность клеток глии ГМ и вероятность развития судорожного приступа [24].

Наибольший интерес представляет провоспалительный цитокин IL-1 β , который вырабатывается в очень малых количествах глиальными клетками мозга в условиях нормы. При моделировании электрического эпилептического статуса ряд исследователей показали повышенную экспрессию рецепторов IL-1 β в гиппокампе, что в совокупности с повышением уровня этого цитокина в тех же структурах

приводит к усилению эксайтоксичности и проявляется усилением судорожных приступов [23].

Однако в ряде экспериментальных исследований на животных получены результаты, свидетельствующие, что интраперитонеальное или интравентрикулярное введение IL-1 β в низких дозах приводит к снижению частоты приступов. На основании этого эффекта авторы сделали заключение об антиэпилептогенной активности IL-1 β [24].

Таким образом, в современной зарубежной и отечественной литературе отсутствует единая концепция влияния сдвигов цитокинового статуса на частоту и интенсивность судорожных приступов.

Заключение

Отсутствие единых чётких представлений о причинах и механизмах формирования эпилептической активности нейронов ГМ определяет сложность и неоднозначность подходов к классификации, диагностическим критериям и лечению данной патологии.

В связи с этим представляется актуальным дальнейшее изучение и детализация представлений о патогенезе судорожных приступов различных форм эпилепсии, что поможет сформулировать практические рекомендации для повышения эффективности патогенетического лечения данной неврологической патологии.

Список литературы

1. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей: клинические рекомендации / Всероссийское общество неврологов, Ассоциация нейрохирургов России, Ассоциация специалистов по клинической нейрофизиологии, Российская Противозэпилептическая Лига, Союз реабилитологов России. 2021. 225 с. URL: <https://эпилепсия56.pf/storage/app/uploads/public/61f/7f6/c24/61f7f6c24fdf6635218932.pdf> (Дата обращения: 15.12.2022).
2. Epilepsy: a public health imperative: summary // World Health Organization: WHO Documentation Centre in Russia Based on the Central Public Health research Institute Of the Ministry of Health of the Russian Federation. Geneva, 2019. 171 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325440> (Дата обращения: 25.02.2023).
3. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2016 году: статистические материалы. Ч. IV. // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2016-god> (Дата обращения: 04.01.2023).
4. Орипова Ш. Б., Касимова С. А., Абдукадиров У. Т. Сочетание когнитивных и эмоциональных нарушений при эпилепсии // Re-health journal. 2020. 3-2. 85-88. DOI: 10.24411/2181-0443
5. Одинцова Г. В., Банникова В. Д. Эпилепсия и COVID-19: предикторы положительного исхода у пациентов с эпилепсией (на основе анализа клинического наблюдения) // Трансляционная медицина. 2021. 8(3). 22–28. DOI: 10.18705/2311-4495.
6. Адамбаев З. И., Матчанов О. А., Киличев И. А., Исмаилова М. О.

Особенности симптоматической эпилепсии в регионе приаралья // Евразийский вестник педиатрии. 2020. 4(7). 8-14.

7. Fernandez-Baca Vaca G., Park Jun T. Focal EEG abnormalities and focal ictal semiology in generalized epilepsy // *European Journal of Epilepsy*. 2020. 77. 7-14. DOI: 10.1016/j.seizure

8. Tran S., Mathon B., Morcos-Sauvain E., Lerond J., Navarro V., Bielle F. Neuropathology of Epilepsy // *Annales de Pathologie*. 2020. 40(6). 447-460. DOI: 10.1016/j.annpat.2020.08.001

9. Afanasyeva G. A., Fisun A. V., Shchetinin E. V. The epigenetic mechanisms in epilepsy. Paradigm shift in seizure prevention and treatment // *Medical News of North Caucasus*. 2022. 17(4). 439-444. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17107

10. Guerrini R., Balestrini S., Wirrell E. C., Walker M. C. Monogenic epilepsies: disease mechanisms, clinical phenotypes, and targeted therapies // *Neurology*. 2021. 97(17). 817-831. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012744

11. Conboy K., Henshall D. C., Brennan G. P. Epigenetic principles underlying epileptogenesis and epilepsy syndromes // *Neurobiology of Disease*. 2021. 148. 105179. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105179

12. Bartolini E., Campostrini R., Kiferle L., Pradella S., Rosati E., Chinthapalli K., Palumbo P. Epilepsy and brain channelopathies from infancy to adulthood // *Neurological Sciences*. 2020. 41(4). 749-761. DOI: 10.1007/s10072-019-04190-x

13. Ruiz M. de Lera, Kraus R. L. Voltage-Gated Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Clinical Indications // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. 58(18). 7093-7118. DOI: 10.1021/jm501981g

14. Masnada S., Hedrich Ulrike B. S., Gardella E., Schubert J., Kaiwar C., Klee E. W., Lanpher B. C., Gavrilova H. R., Synofzik M., Bast T., Gorman K., King M. D., Allen N. M., Conroy J., Zeev B. B., Tzadok M., Korff C., Dubois F., Ramsey K., Narayanan V., Serratosa J. M., Giraldez B. G., Helbig I., Marsh E., O'Brien M., Bergqvist C. A., Binelli A., Porter B., Zaeyen E., Horovitz D., Wolff M., Marjanovic D., Caglayan H. S., Arslan M., Pena S. D. J., Sisodiya S. M., Balestrini S., Syrbe S., Veggiotti P., Lemke J. R., Møller R. S., Lerche H., Rubboli G. Clinical spectrum and genotype-phenotype associations of KCNA2-related encephalopathies // *Brain*. 2017. 140(9). 2337-2354. DOI: 10.1093/brain/awx184

15. Rajakulendran S., Hanna M. G. The Role of Calcium Channels in Epilepsy // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016. 6(1). a022723. DOI: 10.1101/cshperspect.a022723

16. Dalmau J., Fleishman A. J., Hughes E. G., Rossi J. E., Peng X., Lai M., Dessain S. K., Rosenfeld M. R., Balice-Gordon R., Lynch D. R. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // *The Lancet Neurology*. 2008. 7(12). 1091-1098. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2

17. Feng Wei, Li-Min Yan, Tao Su, Na He, Zhi-Jian Lin, Jie Wang, Yi-Wu Shi, Yong-Hong Yi, Wei-Ping Liao. Ion Channel Genes and Epilepsy: Functional Alteration, Pathogenic Potential, and Mechanism of Epilepsy // *Neuroscience Bulletin*. 2017. 33(4). 455-477. DOI: 10.1007/s12264-017-0134-1

18. Steriade C., Titulaer M. J., Vezzani A., Sander J. W., Thijs R. D. The association between systemic autoimmune disorders and epilepsy and its clinical implications // *Brain*. 2021. 144(2). 372-390. DOI: 10.1093/brain/awaa362

19. Кузнецова Л. В., Ветрилэ Л. А., Карпова М. Н. Некоторые нейроиммунные механизмы в патогенезе эпилепсии // *Патогенез*. 2014. 12(2). 11-21.

20. Karakas E., Furukawa H. Crystal structure of a heterotetrameric NMDA receptor

ion channel // *Science*. 2014. 344(6187). 992-997. DOI: 10.1126/science.1251915

21. Tovar K. R., McGinley M. J., Westbrook G. L. Triheteromeric NMDA receptors at hippocampal synapses // *Journal of Neuroscience*. 2013. 33(21). 9150-9160. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0829

22. Li G., Bauer S., Nowak M., Norwood B., Tackenberg B., Rosenow F., Knake S., Oertel W. H., Hamer H. M. Cytokines and epilepsy // *Seizure*. 2011. 20(3). 249-256. DOI: 10.1016/j.seizure

23. Hu S., Sheng W. S., Ehrlich L. C., Peterson K., Chao C. Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes // *Neuroimmunomodul.* 2000. 7(3). 153-159. DOI: 10.1159/000026433

24. Sayyah M., Beheshti S., Shokrgozar M. A., Eslami-far A., Deljoo Z., Khabiri A. R., Rohani A. H. Antiepileptogenic and anticonvulsant activity of interleukin-1 beta in amygdala-kindled rats // *Experimental Neurology*. 2005. 191(1). 145-153. DOI: 10.1016/j.expneurol

References

1. Эпилепсия и эпилептические статусы у взрослых и детей: клинические рекомендации [Epilepsy and status epilepticus in adults and children: clinical guidelines, 2020]. All-Russian Society of Neurologists, Association of Neurosurgeons of Russia, Association of Clinical Specialists in Neurophysiology, Russian Antiepileptic League, Union of Rehabilitologists of Russia. 2021. 225 p. Available at: <https://эпилепсия56.рф/storage/app/uploads/public/61f7f6/c24/61f7f6c24fdf6635218932.pdf> (Accessed: 15.12.2022).

2. Epilepsy: a public health imperative: summary. World Health Organization: WHO Documentation Centre in Russia Based on the Central Public Health research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation. Geneva, 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325440> (Accessed: 25.02.2023).

3. Obschaya zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2016 g.: statisticheskie materialy (Chast'. IV) [General morbidity of the adult population of Russia in 2016: statistical materials (Part 1)]. Ministry of Health of the Russian Federation: official site. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2016-god> (Accessed: 04.01.2023).

4. Oripova Sh. B., Kasimova S. A., Abducadirov U. T. Sochetanye kognitivnyh i emocionalnyh narusheniy pri epilepsii [Combination of cognitive and emotional disorders in epilepsy] // *Re-health journal*. 2020. 3-2. 85-88. DOI: 10.24411/2181-0443/2020-10126

5. Odintsova G. V., Bannikova V. D. Epilepsiya i COVID-19: prediktor polozhitelnogo ishoda u pacientov s epilepsiey (na osnove analiza klinicheskogo nabludeniya) [Epilepsy and COVID-19: predictors of a positive outcome in patients with epilepsy (based on analysis of clinical cases)] // *Translational Medicine*. 2021. 8(3). 22-28. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-3-22-28

6. Adambaev Z. I., Matchanov O. A., Kilichev I. A., Ismailova M. O. Osobennosti simptomaticheskoy epilepsii v regione priaralya [Features of symptomatic epilepsy in the Aral Sea region] // *Eurasian Bulletin of Pediatrics*. 2020. 4(7). 8-14.

7. Fernandez-Baca Vaca G., Park Jun T. Focal EEG abnormalities and focal ictal semiology in generalized epilepsy // *European Journal of Epilepsy*. 2020. 77. 7-14. DOI: 10.1016/j.seizure

8. Tran S., Mathon B., Morcos-Sauvain E., Lerond J., Navarro V., Bielle F. Neuropathology of Epilepsy // *Annales de Pathologie*. 2020. 40(6). 447-460. DOI: 10.1016/j.annpat.2020.08.001

9. Afanasyeva G. A., Fisun A. V., Shchetinin E. V. The epigenetic mechanisms in epilepsy. Paradigm shift in seizure prevention and treatment // *Medical News of North Caucasus*. 2022. 17(4). 439-444. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17107
10. Guerrini R., Balestrini S., Wirrell E. C., Walker M. C. Monogenic epilepsies: disease mechanisms, clinical phenotypes, and targeted therapies // *Neurology*. 2021. 97(17). 817-831. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012744
11. Conboy K., Henshall D. C., Brennan G. P. Epigenetic principles underlying epileptogenesis and epilepsy syndromes // *Neurobiology of Disease*. 2021. 148. 105179. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105179
12. Bartolini E., Campostrini R., Kiferle L., Pradella S., Rosati E., Chinthapalli K., Palumbo P. Epilepsy and brain channelopathies from infancy to adulthood // *Neurological Sciences*. 2020. 41(4). 749-761. DOI: 10.1007/s10072-019-04190-x
13. Ruiz M. de Lera, Kraus R. L. Voltage-Gated Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Clinical Indications // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. 58(18). 7093-7118. DOI: 10.1021/jm501981g
14. Masnada S., Hedrich Ulrike B. S., Gardella E., Schubert J., Kaiwar C., Klee E. W., Lanpher B. C., Gavrilova H. R., Synofzik M., Bast T., Gorman K., King M. D., Allen N. M., Conroy J., Zeev B. B., Tzadok M., Korff C., Dubois F., Ramsey K., Narayanan V., Serratosa J. M., Giraldez B. G., Helbig I., Marsh E., O'Brien M., Bergqvist C. A., Binelli A., Porter B., Zaeyen E., Horovitz D., Wolff M., Marjanovic D., Caglayan H. S., Arslan M., Pena S. D. J., Sisodiya S. M., Balestrini S., Syrbe S., Veggioni P., Lemke J. R., Møller R. S., Lerche H., Rubboli G. Clinical spectrum and genotype-phenotype associations of KCNA2-related encephalopathies // *Brain*. 2017. 140(9). 2337-2354. DOI: 10.1093/brain/awx184
15. Rajakulendran S., Hanna M. G. The Role of Calcium Channels in Epilepsy // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016. 6(1). a022723. DOI: 10.1101/cshperspect.a022723
16. Dalmau J., Fleishman A. J., Hughes E. G., Rossi J. E., Peng X., Lai M., Dessain S. K., Rosenfeld M. R., Balice-Gordon R., Lynch D. R. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // *The Lancet Neurology*. 2008. 7(12). 1091-1098. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2
17. Feng Wei, Li-Min Yan, Tao Su, Na He, Zhi-Jian Lin, Jie Wang, Yi-Wu Shi, Yong-Hong Yi, Wei-Ping Liao. Ion Channel Genes and Epilepsy: Functional Alteration, Pathogenic Potential, and Mechanism of Epilepsy // *Neuroscience Bulletin*. 2017. 33(4). 455-477. DOI: 10.1007/s12264-017-0134-1
18. Steriade C., Titulaer M. J., Vezzani A., Sander J. W., Thijs R. D. The association between systemic autoimmune disorders and epilepsy and its clinical implications // *Brain*. 2021. 144(2). 372-390. DOI: 10.1093/brain/awaa362
19. Kuznetskova L. V., Vetrile L. A., Karpova M. N. Nekotorye neiroimmunnye mekhanizmy v patogeneze epilepsii [Some neuroimmune mechanisms in the pathogenesis of epilepsy] // *Pathogenesis*. 2014. 12(2). 11-21.
20. Karakas E., Furukawa H. Crystal structure of a heterotetrameric NMDA receptor ion channel // *Science*. 2014. 344(6187). 992-997. DOI: 10.1126/science.1251915
21. Tovar K. R., McGinley M. J., Westbrook G. L. Triheteromeric NMDA receptors at hippocampal synapses // *Journal of Neuroscience*. 2013. 33(21). 9150-9160. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0829
22. Li G., Bauer S., Nowak M., Norwood B., Tackenberg B., Rosenow F., Knake S., Oertel W. H., Hamer H. M. Cytokines and epilepsy // *Seizure*. 2011. 20(3). 249-256. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.12.005

23. Hu S., Sheng W. S., Ehrlich L. C., Peterson K., Chao C. Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes // *Neuroimmunomodul.* 2000. 7(3). 153-159. DOI: 10.1159/000026433

24. Sayyah M., Beheshti S., Shokrgozar M. A., Eslami-far A., Deljoo Z., Khabiri A. R., Rohani A. H. Antiepileptogenic and anticonvulsant activity of interleukin-1 beta in amygdala-kindled rats // *Experimental Neurology.* 2005. 191(1). 145-153. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.08.032

Информация об авторах

Афанасьева Галина Александровна – доктор медицинских наук, доцент, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения РФ (Саратов, Россия), ORCID: 0000-0002-5221-804X, gafanaseva@yandex.ru

Щетинин Евгений Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия), ORCID: 0000-0001-6193-8746, ev.cliph@rambler.ru

Фисун Анна Вячеславовна – ассистент, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения РФ (Саратов, Россия), ORCID: 0000-0002-1967-1803, fisa89_89@mail.ru

Дмитриенко Екатерина Александровна – ассистент, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения РФ (Саратов, Россия), ORCID: 0009-0000-3163-096X, katya-13-97@mail.ru