

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2026 Том 18 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2026 Vol. 18 №1

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2026.264>

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Ранние провоцирующие факторы эпилептогенеза при мезиальной височной эпилепсии

А.С. Котов, К.В. Фирсов

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ул. Щепкина, д. 61/2, Москва 129110, Российская Федерация)

Для контактов: Константин Владимирович Фирсов, e-mail: firsovkonst@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Мезиальная височная эпилепсия (МВЭ) представляет собой тяжелую форму фокальной эпилепсии, часто резистентную к терапии, в основе которой лежит длительный процесс эпилептогенеза. В лекции рассмотрены ключевые ранние провоцирующие факторы развития МВЭ: длительные фебрильные судороги в детском возрасте, нейроинфекции, перинатальная гипоксия и черепно-мозговые травмы. Подробно проанализированы универсальные патофизиологические механизмы, запускаемые этими факторами: эксайтотоксичность, нейровоспаление, нарушение гематоэнцефалического барьера, аберрантный нейрогенез и синаптическая реорганизация, а также центральная роль гиперактивации сигнального пути мишени рапамицина млекопитающих (англ. mammalian target of rapamycin, mTOR). Патогенез МВЭ объясняется с позиций модели «двойного или многократного удара», согласно которой кумулятивное воздействие нескольких повреждений приводит к истощению компенсаторных возможностей гиппокампа и формированию гиппокампального склероза. Подчеркнута важность комплексной диагностики, включающей детальный анамнез, магнитно-резонансную томографию по эпилептологическому протоколу и поиск биомаркеров. Перспективы лечения связаны со смещением акцента на предиктивную и превентивную терапию, направленную на ключевые молекулярные мишени (провоспалительные цитокины, mTOR-сигналинг), что открывает путь к персонализированному управлению заболеванием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

мезиальная височная эпилепсия, эпилептогенез, гиппокампальный склероз

Для цитирования

Котов А.С., Фирсов К.В. Ранние провоцирующие факторы эпилептогенеза при мезиальной височной эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2026; 18 (1): 72–81. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2026.264>.

Early provoking factors of epileptogenesis in mesial temporal lobe epilepsy

A.S. Kotov, K.V. Firsov

Moscow Regional Research and Clinical Institute (61/2 Shchepkin Str., Moscow 129110, Russian Federation)

Corresponding author: Konstantin V. Firsov, e-mail: firsovkonst@yandex.ru

ABSTRACT

Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) is a severe form of focal epilepsy, often therapy-resistant, resulting from a long-term epileptogenesis. This clinical lecture examines the key early provoking factors of MTLE development: prolonged febrile seizures in childhood, neuroinfections, perinatal hypoxia, and traumatic brain injuries. The universal pathophysiological mechanisms triggered by these factors are analyzed in detail: excitotoxicity, neuroinflammation, blood-brain barrier disruption, aberrant neurogenesis, synaptic reorganization, and the central role of mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway hyperactivation. MTLE pathogenesis is explained from the perspective of the “dual/multiple hit” model, according to which the cumulative impact of several injuries leads to the depletion of the hippocampal compensatory capabilities and the formation of hippocampal sclerosis. The importance of comprehensive diagnosis, including detailed history collection, magnetic resonance imaging according to epileptology protocol, and the search for biomarkers is emphasized. Treatment prospects are related to shifting focus towards predictive and preventive therapy targeting key molecular pathways (pro-inflammatory cytokines, mTOR signaling), paving the way for personalized disease management.

KEYWORDS

mesial temporal lobe epilepsy, epileptogenesis, hippocampal sclerosis

For citation

Kotov A.S., Firsov K.V. Early provoking factors of epileptogenesis in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2026; 18 (1): 72–81 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2026.264>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Мезиальная височная эпилепсия (МВЭ) представляет собой одно из наиболее распространенных и тяжелых форм фокальной эпилепсии, часто характеризующееся резистентностью к медикаментозной терапии. Несмотря на значительный прогресс в ее изучении, точные механизмы развития и хронизации патологического процесса остаются предметом интенсивных дискуссий.

Современные данные о патогенезе МВЭ представляют его как сложный каскад взаимосвязанных процессов. Этот каскад инициируется исходным повреждением, которое приводит к формированию гиппокампального склероза (ГС), последующей нейрональной реорганизации, устойчивому нейрохимическому дисбалансу и хроническому нейровоспалению. Среди ключевых рассматриваемых гипотез развития заболевания особое место занимают ранние провоцирующие факторы, нарушение нейрогенеза и реорганизация нейрональных сетей.

ОСНОВНЫЕ РАННИЕ ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ / KEY EARLY PROVOKING FACTORS

К числу наиболее значимых ранних провоцирующих факторов эпилептогенеза при МВЭ относятся:

- длительные фебрильные судороги в детском возрасте;
- перенесенные нейроинфекции (менингит, энцефалит), вызывающие воспалительные и ишемические изменения в мезиальных структурах головного мозга;
- черепно-мозговые травмы (ЧМТ) с поражением височных областей;
- перинатальная гипоксия;
- нарушения нормального нейрогенеза и синаптической реорганизации.

Изучение вклада этих факторов важно для понимания истоков МВЭ и разработки стратегий превентивного вмешательства.

Универсальные патофизиологические механизмы ранних провоцирующих факторов эпилептогенеза при МВЭ / Common pathophysiological mechanisms of early triggers in MTLT epileptogenesis

Эксайтотоксичность

Одним из ключевых механизмов, инициирующих и поддерживающих каскад патологических изменений при МВЭ,

является эксайтотоксичность. Под этим термином понимается патологический процесс, при котором чрезмерная или длительная активация глутаматных рецепторов приводит к повреждению и гибели нейронов.

В основе эксайтотоксичности лежит дисбаланс между возбуждающими (глутаматными) и тормозящими (преимущественно ГАМКергическими¹) влияниями в гиппокампальной формации и других структурах височной доли. При острых провоцирующих факторах, таких как фебрильные судороги в детском возрасте, ЧМТ или эпилептический статус, происходит массивный выброс глутамата в синаптическую щель. Это приводит к гиперактивации как ионотропных (NMDA-, AMPA-/каинатных)², так и метаботропных глутаматных рецепторов. Особую роль играют рецепторы NMDA-типа, избыточное открытие которых обуславливает массивный вход ионов кальция (Ca^{2+}) в нейрон [1].

Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} выступает в роли центрального звена эксайтотоксического каскада. Перегрузка цитозоля кальцием активирует ряд деструктивных ферментов:

- протеазы (кальпаины), разрушающие цитоскелет и мембранные белки;
- фосфолипазы (например, фосфолипаза A2), повреждающие мембраны нейронов и запускающие перекисное окисление липидов;
- эндонуклеазы, активация которых приводит к фрагментации ДНК и запуску апоптоза.

Кроме того, митохондриальная перегрузка кальцием ведет к нарушению окислительного фосфорилирования, генерации активных форм кислорода и развитию оксидативного стресса, что еще более усугубляет повреждение клетки.

Важным следствием острого эксайтотоксического эпизода является не только прямая гибель нейронов, преимущественно в области CA1- и CA3-полей гиппокампа и зубчатой извилины, но и запуск долгосрочных изменений. К ним относятся:

- синаптическая перестройка (потеря ингибиторных интернейронов и патологическое прорастание аксонов гранулярных клеток зубчатой извилины, формирующее новые возбуждающие связи и создающее основу для синхронизированных разрядов);
- изменение экспрессии рецепторов (повышение плотности AMPA-рецепторов и изменение субъединичного состава NMDA-рецепторов, что увеличивает возбудимость нейрональных сетей и облегчает распространение эпилептической активности).

¹ ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

² NMDA (англ. N-methyl-D-aspartate) – N-метил-D-аспартат; AMPA (англ. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) – α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота.

Таким образом, эксайтотоксичность выступает не только как прямой фактор повреждения, но и как мощный триггер эпилептогенеза, формируя гиперовозбудимый и гиперсинхронный нейрональный ансамбль, характерный для МВЭ.

С клинической точки зрения понимание роли эксайтотоксичности обосновывает потенциальную терапевтическую значимость препаратов с нейропротективным действием и антагонистов глутаматных рецепторов на ранних стадиях эпилептогенеза, например после эпилептического статуса или тяжелой ЧМТ. Однако в настоящее время их применение остается главным образом экспериментальным, а основная фармакотерапия направлена на контроль судорог с помощью стандартных антиприступных медикаментов (АПМ), часть которых также опосредованно влияет на глутаматергическую передачу.

Нейровоспаление и иммунные механизмы

В последние годы накоплены убедительные данные о роли нейровоспаления и иммунных механизмов в патогенезе МВЭ. Эти процессы приводят к гиперовозбудимости нейронов, ГС и эпилептогенезу [2].

Хроническое воспаление способствует нейродегенерации, глиозу и ремоделированию синаптических сетей, что усугубляет эпилептогенез.

Активация иммунной системы в центральной нервной системе (ЦНС) при МВЭ связана с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (англ. interleukin) IL-1 β , IL-6, фактора некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor alpha, TNF- α), а также хемокинов и молекул главного комплекса гистосовместимости [3].

Микроглия и астроциты играют ключевую роль в нейровоспалении, выделяя медиаторы, которые усиливают эпилептическую активность [4].

IL-1 β – один из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе МВЭ. Его сигнальный каскад через рецептор IL-1R1 усиливает NMDA-опосредованную эксайтотоксичность и снижает ГАМКергическое торможение [5].

Толл-подобные рецепторы 4 (англ. toll-like receptor 4, TLR4) также активируются при эпилептогенезе, усиливая выработку воспалительных молекул. Антагонисты белка B1 группы высокой подвижности (англ. high-mobility group protein B1, HMGB1) и TLR4 замедляют развитие судорог и уменьшают рецидивы острых и хронических приступов [6].

Дальнейшее изучение сложной роли воспаления в возникновении и обострении эпилепсии должно привести к появлению новых молекулярных мишеней для разработки противоэпилептических препаратов, которые могут не только подавлять симптомы этого расстройства, но и предотвращать или отменять патогенез заболевания [7].

Кроме того, медиаторы воспаления в крови и молекулярная визуализация нейровоспаления могут стать диагностическими, прогностическими биомаркерами эпилепсии, которые будут способствовать стратификации пациентов в будущих клинических исследованиях [5].

Нарушение гематоэнцефалического барьера

В современной концепции эпилептогенеза при МВЭ целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) рас-

сматривается не как статичный фон, а как динамический и активный участник патологического процесса. Нарушение функции ГЭБ является не только следствием острых повреждений, таких как ЧМТ или нейроинфекция, но и самостоятельным провоцирующим фактором, который способствует инициации и прогрессированию эпилептогенеза [8, 9].

ГЭБ обеспечивает строгую сегрегацию между кровью и церебральным пространством. Его дисфункция при МВЭ проявляется в нескольких ключевых аспектах.

Повышение сосудистой проницаемости

Нарушение целостности плотных контактов (в частности, снижение экспрессии клаудина-5 и окклюдина) под действием провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β) и сосудистого эндотелиального фактора роста (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) приводит к выходу в мозговое вещество альбумина и других сывороточных белков. Проникновение альбумина в паренхиму мозга является триггерным событием. Связываясь с астроцитами через рецептор 2 трансформирующего фактора роста бета (англ. transforming growth factor beta receptor 2, TGF- β R2), альбумин запускает в них TGF- β сигнальный каскад. Это, в свою очередь, вызывает нарушение гомеостаза калия и глутамата, подавление синаптической передачи, а также запускает воспалительные реакции, создавая условия для гиперовозбудимости нейронов.

Нарушение транспорта ионов и молекул

Дисфункция ГЭБ приводит к нарушению концентрационных градиентов ионов K⁺ и Ca²⁺ в экстрацеллюлярном пространстве, что напрямую влияет на порог возбудимости нейронов и способствует генерации пароксизмальных разрядов.

Проникновение провоспалительных и иммунокомпетентных клеток

«Протекающий» ГЭБ облегчает инфильтрацию в очаг повреждения лейкоцитов из системного кровотока, что потенцирует и поддерживает локальное нейровоспаление – еще один ключевой механизм эпилептогенеза.

Снижение поступления лекарственных средств

Структурные перестройки ГЭБ, включая повышенную экспрессию P-гликопротеина и других транспортных насосов на мембране эндотелиальных клеток, могут активно выводить АПМ из мозга. Этот механизм рассматривается как одна из потенциальных причин фармакорезистентности у пациентов с МВЭ.

Терапевтические перспективы

Важно подчеркнуть, что формируется порочный круг: эпилептические приступы повреждают ГЭБ, а его нарушение, в свою очередь, способствует дальнейшей прогрессии заболевания и хронизации процесса.

С клинической точки зрения понимание роли дисфункции ГЭБ открывает новые терапевтические перспективы. Стратегии, направленные на защиту и восстановление барьерной функции (например, ингибирование сигнального пути VEGF или TGF- β , применение противовоспалительных средств), в настоящее время активно изучаются в доклинических мо-

делях как потенциальные антиэпилептогенные вмешательств. Для практикующего врача эти данные подчеркивают важность ранней и эффективной терапии, направленной на купирование статусных и тяжелых приступов, которые являются одним из основных повреждающих факторов для ГЭБ.

Аберрантный нейрогенез и синаптическая реорганизация

Процессы нейрогенеза и синаптического ремоделирования, в норме обеспечивающие пластичность и адаптацию головного мозга, при МВЭ приобретают патологический, аберрантный характер. Эти взаимосвязанные феномены являются центральным звеном в формировании хронической гипервозбудимой нейрональной сети в гиппокампе и рассматриваются как ключевой механизм эпилептогенеза [10].

Аберрантный нейрогенез

Взрослый нейрогенез (процесс образования новых нейронов из клеток-предшественников в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа) резко активируется в ответ на начальные повреждающие события (например, фебрильные судороги, ЧМТ) [11]. Однако в патологических условиях этот процесс нарушается. Вместо функциональной интеграции в существующие цепи вновь образованные гранулярные клетки демонстрируют ряд аномалий:

- неправильная миграция и размещение (клетки мигрируют не только в гранулярный слой, но и в не предназначенные для этого области, формируя так называемые эктопические нейроны) [12];
- аномальная морфология и интеграция (нейроны развивают дендритные шипики в атипичных местах и формируют аксоны (мшистые волокна), которые прорастают не в область СА3, как в норме, а в молекулярный слой зубчатой извилины, создавая аномальные возбуждающие связи);
- изменение фенотипа (часть новообразованных клеток приобретает черты, сходные с незрелыми нейронами эмбрионального периода, для которых характерна повышенная возбудимость).

Важнейшим следствием аберрантного нейрогенеза является потеря нормального «тормозного фильтра» зубчатой извилины и создание локальных цепей, которые способствуют синхронизации нейрональной активности и облегчают распространение эпилептического разряда.

Синаптическая реорганизация

Наиболее изученным и патогномичным для МВЭ морфологическим маркером является патологическое прорастание мшистых волокон (англ. aberrant mossy fiber sprouting) – аксонов гранулярных клеток зубчатой извилины. В норме эти волокна проецируются исключительно в область СА3 гиппокампа. При эпилептогенезе они прорастают назад, в молекулярный слой зубчатой извилины, и образуют эктопические синапсы на дендритах гранулярных клеток. Это создает:

- возбуждающие аутохтонные петли (гранулярные клетки начинают стимулировать друг друга, формируя мощные возвратные возбуждающие связи, которых в норме не существует);

– снижение порога возбуждения (такая реорганизация кардинально меняет функциональные свойства нейрональной сети зубчатой извилины, превращая ее из «гребня», подавляющего распространение активности, в «околоэпилептический» очаг, генерирующий и усиливающий пароксизмальные разряды).

Параллельно происходит потеря ингибиторных интернейронов, в частности соматостатин-позитивных клеток в хилусе, что еще больше смещает баланс в сторону возбуждения.

С клинической точки зрения процессы аберрантного нейрогенеза и синаптической реорганизации носят необратимый характер и формируют анатомический субстрат фармакорезистентности при МВЭ. Хронический характер этих изменений объясняет, почему удаление гиппокампа (гиппокампэктомия) часто является наиболее эффективным методом лечения при данной форме эпилепсии, т.к. позволяет устранить этот патологически реорганизованный очаг. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе данных процессов (роль молекул клеточной адгезии, нейротрофических факторов), открывает перспективы для разработки будущих антиэпилептогенных воздействий, направленных на коррекцию нейрогенеза и синаптического ремоделирования на ранних стадиях заболевания.

Роль сигнального пути mTOR

В последние годы ключевую роль в интеграции различных провоцирующих факторов эпилептогенеза при МВЭ отводят гиперактивации сигнального пути мишени рапамицина млекопитающих (англ. mammalian target of rapamycin, mTOR). Этот внутриклеточный путь является центральным регулятором клеточного роста, пролиферации, выживания, аутофагии и, что особенно важно, синаптической пластичности. Нарушение его регуляции рассматривается как общий молекулярный конечный путь, связывающий воедино такие процессы, как эксайтотоксичность, нарушение ГЭБ, аберрантный нейрогенез и воспаление [13].

Сигнальный каскад mTOR представляет собой высококонсервативную серин/треониновую киназу, существующую в составе двух мультибелковых комплексов: mTORC1 и mTORC2. При МВЭ наибольшее внимание уделяется гиперактивации комплекса mTORC1, которая может быть вызвана широким спектром начальных повреждений, включая ЧМТ, эпилептический статус, фебрильные судороги, а также генетические мутации (например, в генах *TSC1*, *TSC2*, *DEPDC5*).

Патологическая активация mTOR-сигналинга при МВЭ запускает каскад процессов, способствующих эпилептогенезу:

- нарушение баланса возбуждения/торможения (гиперактивация mTORC1 приводит к изменению синаптического транспорта и состава рецепторов, способствуя увеличению плотности возбуждающих глутаматных AMPA-рецепторов и снижению тормозящих ГАМКергических синапсов, что значительно повышает возбудимость нейрональных сетей);
- аберрантный рост аксонов и дендритов (активация mTOR стимулирует синтез белка и рост цитоскелета, что проявляется в виде патологического разрастания дендритов и формирования аномальных аксонных коллатерал).

лей, – этот процесс лежит в основе такого ключевого феномена, как прораствание мшистых волокон в зубчатой извилине, создающее возвратные возбуждающие связи);

– дисрегуляция нейрогенеза (путь mTOR контролирует пролиферацию и дифференцировку нейрональных предшественников, его гиперактивация нарушает нормальную интеграцию новообразованных гранулярных клеток в гиппокампе, приводя к их эктопической миграции и формированию гиперовозбудимых, аномально подключенных нейронов);

– нарушение функции ГЭБ (mTOR-сигналинг участвует в регуляции плотных контактов между эндотелиальными клетками, его гиперактивация может способствовать повышению проницаемости ГЭБ, что, в свою очередь, позволяет альбумину и другим сывороточным факторам проникать в паренхиму мозга и запускать TGF- β -опосредованный эпилептогенез).

Клинико-практическое значение этих данных заключается в том, что сигнальный путь mTOR является мишенью для таргетной терапии. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин (сиролимус) и его аналоги, продемонстрировали выраженные антиэпилептогенные и противосудорожные эффекты в доклинических моделях МВЭ [14]. Они не только подавляют судороги, но и (что крайне важно) воздействуют на лежащие в их основе структурные аномалии. Хотя применение этих препаратов при МВЭ пока остается экспериментальным, они уже успешно используются при лечении эпилепсии в рамках генетических синдромов, ассоциированных с гиперактивацией mTOR, таких как туберозный склероз [15]. Это открывает новые перспективы для разработки патогенетической, а не только симптоматической терапии, направленной на модификацию течения заболевания.

Факторы риска возникновения МВЭ / Risk factors for MTLE development

Длительные фебрильные судороги в детском возрасте

Фебрильные приступы (ФП) – это судорожные приступы, возникающие у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет на фоне высокой температуры тела при отсутствии инфекционного поражения ЦНС или других явных причин.

Несмотря на то что в большинстве случаев ФП имеют доброкачественный характер, сложные фебрильные приступы (фокальные, продолжительностью более 15 мин, повторяющиеся в течение 24 ч) представляют собой значительный фактор риска развития эпилепсии. Согласно данным исследований у 30–40% пациентов с МВЭ в анамнезе присутствуют ФП, причем наиболее прогностически неблагоприятными являются продолжительные приступы, особенно фебрильный статус (длительностью более 30 мин) [16].

ФП запускают описанные выше патологические механизмы. Кроме того, большое значение имеет генетическая предрасположенность, в частности мутации в генах *SCN1A* и *GABRG2*, которые повышают восприимчивость как к ФП, так и к последующему развитию фокальных эпилепсий [17, 18].

Перенесенные нейроинфекции

Инфекции ЦНС признаются одним из существенных факторов риска развития эпилепсии. По данным популяционных исследований, риск возникновения неспровоцированных судорог после перенесенной нейроинфекции в развитых странах составляет от 6,8% до 8,3%, а в регионах с ограниченными ресурсами этот показатель значительно выше [19]. В структуре МВЭ на долю пациентов, в анамнезе которых присутствуют нейроинфекции или гипоксически-ишемические эпизоды, приходится около 15–20% случаев [19]. Это подчеркивает важную роль нейровоспаления как одного из ключевых ранних провоцирующих факторов эпилептогенеза.

Перенесенные нейроинфекции запускают описанные выше патологические механизмы. Хроническое воспаление может поддерживаться за счет адаптивного иммунного ответа, а такие формы эпилепсии могут лучше отвечать на иммунотерапию, чем на стандартные АПМ [20].

Таргетная терапия, направленная на ключевые воспалительные пути (такие как IL-1 β , HMGB1-TLR4), рассматривается как перспективная стратегия для модуляции течения заболевания, а не только для купирования симптомов [5].

Перинатальная гипоксия

Перинатальная гипоксия занимает одно из основных мест среди ранних провоцирующих факторов развития МВЭ. У значительной части пациентов с МВЭ при тщательном сборе анамнеза выявляются указания на осложненные роды, асфиксию при рождении, низкие баллы по шкале Апгар, необходимость проведения реанимационных мероприятий и длительное пребывание новорожденных в отделении интенсивной терапии [21].

Важно отметить, что гипоксия может выступать в роли фонового состояния, повышающего уязвимость мозга к другим повреждающим воздействиям, создавая феномен «двойного удара» (англ. dual hit). В частности, перинатальная гипоксия является значимым фактором риска развития фебрильных судорог в раннем детском возрасте, которые, в свою очередь, рассматриваются как независимый фактор риска возникновения МВЭ.

Перинатальная гипоксия запускает описанные выше патологические механизмы. Гиппокамп, особенно области CA1, CA3 и зубчатая извилина, чрезвычайно уязвим к гипоксически-ишемическому повреждению в перинатальном периоде.

Между гипоксическим инсультом и манифестацией эпилепсии проходит длительный латентный период, что свидетельствует о медленно прогрессирующем процессе эпилептогенеза, запущенном первоначальным повреждением.

Профилактика перинатальной гипоксии и совершенствование методов ведения родов и интенсивной терапии новорожденных являются ключевыми направлениями в снижении частоты развития данной тяжелой формы эпилепсии.

Нарушения нейрогенеза и синаптической реорганизации

Нарушения нейрогенеза и синаптической реорганизации выступают универсальным и фундаментальным компонентом патофизиологии МВЭ. Хотя эти процессы

не определяются в анамнезе пациентов так же четко, как фебрильные судороги или нейроинфекции, их патоморфологические маркеры, такие как проращение мшистых волокон и дисперсия гранулярного слоя зубчатой извилины, выявляются у подавляющего большинства пациентов с хирургически подтвержденным ГС. Эти структурные изменения напрямую связаны с основными клиническими проявлениями МВЭ, включая фармакорезистентность и сопутствующие когнитивные нарушения.

В норме нейрогенез во взрослом мозге, происходящий в субгранулярной зоне зубчатой извилины, поддерживает пластичность гиппокампа. Однако при МВЭ этот процесс грубо нарушается. Характерной чертой является двухфазное изменение: острое повреждение или эпилептический статус первоначально стимулирует пролиферацию нейрональных предшественников, однако в хронической фазе заболевания происходит резкое и стойкое снижение нейрогенеза [22].

Основные патофизиологические механизмы нарушения нейрогенеза описаны выше. Нарушения нейрогенеза и синаптической реорганизации неразрывно связаны с ГС и формированием устойчивого гиперовозбудимого эпилептогенного очага. Эта структурно-функциональная перестройка лежит в основе фармакорезистентности, т.к. стандартные АПМ не способны обратить вспять сформировавшиеся патологические нейрональные сети. Более того, снижение нейрогенеза и нарушение синаптической пластичности вносят прямой вклад в когнитивные и мнестические расстройства, характерные для пациентов с МВЭ [23].

Таким образом, таргетная коррекция этих процессов (например, ингибиторами mTOR) рассматривается как перспективный путь для воздействия не только на судорожную активность, но и на прогрессирование заболевания в целом.

Черепно-мозговые травмы

ЧМТ является одним из наиболее значимых приобретенных факторов риска развития эпилепсии в целом и МВЭ в частности. На долю посттравматической эпилепсии (ПТЭ) приходится до 5% всех случаев эпилепсии, при этом риск развития ПТЭ напрямую коррелирует с тяжестью травмы и может достигать 30–50% в группах с наиболее тяжелыми повреждениями [24].

Для МВЭ характерен длительный латентный период между травмой и дебютом эпилепсии – от нескольких месяцев до нескольких лет (в среднем 2–5 лет), что подтверждает концепцию медленно прогрессирующего процесса эпилептогенеза. По данным А.С. Котова и Ю.А. Беловой (2010 г.), у пациентов с легкой ЧМТ чаще развивается височная эпилепсия, тогда как при тяжелой травме преобладает патология неокортекса [25].

Повреждение структур мезиального височного комплекса при ЧМТ происходит как непосредственно в момент травмы, так и вторично, через сложный каскад молекулярно-клеточных реакций. Височные доли особенно уязвимы при ЧМТ с переломом костей основания черепа (прямое механическое повреждение), когда они могут травмироваться о костные выступы, приводя к непосредственному разрушению нейронов гиппокампа. Вторичные повреждения играют важную роль в отсроченном эпилептогенезе:

- нарушение ГЭБ (приводит к выходу белков плазмы в межклеточное пространство, что активирует астроциты и нарушает регуляцию ионного гомеостаза) [26];
- эксайтотоксичность (массивный выброс глутамата вызывает перевозбуждение нейронов и их гибель);
- воспалительный ответ с активацией микроглии и высвобождением провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α);
- оксидативный стресс, катализируемый ионами железа из внутримозговых кровоизлияний;
- аберрантная реорганизация нейросети, включая проращение мшистых волокон (ключевой механизм формирования эпилептогенного очага в гиппокампе).

ЧМТ является мощным триггером развития ГС – основного морфологического субстрата МВЭ. Длительный латентный период между травмой и дебютом эпилепсии отражает медленно прогрессирующий процесс эпилептогенеза, заканчивающийся формированием устойчивого эпилептогенного очага. Важно отметить, что ЧМТ может выступать как самостоятельной причиной развития ГС, так и «вторым ударом» у лиц с предсуществующей уязвимостью гиппокампа (например, при перинатальной гипоксии или фебрильных судорогах в анамнезе). Сформировавшиеся патологические нейрональные сети характеризуются высокой устойчивостью к стандартной антиэпилептической терапии, что объясняет частоту фармакорезистентных форм МВЭ у этой категории пациентов. Разработка стратегий, направленных на прерывание процессов эпилептогенеза на ранних стадиях после травмы, представляет собой актуальное направление современных нейронаук.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОВОЦИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ / INTERRELATIONSHIP OF PROVOKING FACTORS

Современные представления о патогенезе МВЭ все чаще основываются на концепции «двойного или многократного удара» (англ. dual/multiple hit hypothesis), которая объясняет длительный латентный период между первоначальным повреждением и манифестацией заболевания, а также вариабельную клиническую картину у разных пациентов. Согласно этой модели МВЭ развивается в результате последовательного или комбинированного воздействия нескольких повреждающих факторов, которые суммируются в течение жизни, постепенно снижая компенсаторные возможности гиппокампа и других мезиальных структур.

Патогенетический каскад / Pathogenetic cascade

Модель многократного повреждения предполагает, что различные провоцирующие факторы могут действовать синергично, причем каждый последующий «удар» наносится по уже скомпрометированному и уязвимому мозгу. Классический патогенетический каскад может выглядеть следующим образом.

Первый «удар»: создание предрасположенности

Первоначальное повреждение, часто происходящее в критический период развития мозга, создает «молча-

ций» эпилептогенный субстрат. Такими факторами могут выступать:

- перинатальная гипоксия, вызывающая избирательную гибель уязвимых нейронов в областях CA1 и CA3 гиппокампа и формирующая латентную структурную аномалию;
- генетическая предрасположенность (например, мутации в генах *SCN1A*, *GABRG2*), которая сама по себе может не вызывать заболевание, но значительно повышает чувствительность нейронов к последующим повреждающим воздействиям.

Второй «удар»: инициация эпилептогенеза

Спустя месяцы или годы новое повреждение запускает активные процессы реорганизации нейросетей. В роли такого триггера часто выступают:

- длительные фебрильные приступы в раннем детском возрасте, которые на фоне существующей уязвимости гиппокампа приводят к масштабной эксайтотоксичности, активации нейровоспаления и запуску aberrантного нейрогенеза;
- нейроинфекция (менингит, энцефалит), вызывающая острый воспалительный каскад, дополнительное повреждение ГЭБ и усугубляющая существующий нейрональный дефицит.

Третий «удар»: стабилизация эпилептогенного очага

Повреждение, перенесенное в более зрелом возрасте, может стать последним звеном, приводящим к манифестации спонтанных рецидивирующих приступов. Таким фактором может быть ЧМТ, которая даже при средней степени тяжести на фоне предсуществующей патологии способна вызвать мощную синаптическую реорганизацию, прорастание мшистых волокон и окончательное формирование ГС.

Патофизиологическая основа / Pathophysiological basis

Патофизиологической основой этой модели является тот факт, что разные провоцирующие факторы действуют через общие конечные пути:

- нейровоспаление, запускаемое как инфекцией, так и длительными судорогами или травмой, поддерживает хроническую гипервозбудимость;
- нарушение ГЭБ служит общим звеном для ЧМТ, нейроинфекций и тяжелых фебрильных приступов;
- aberrантный нейрогенез и синаптическая реорганизация представляют собой универсальный механизм, индуцируемый практически всеми рассмотренными факторами.

Таким образом, модель «многократного удара» демонстрирует, что МВЭ является результатом кумулятивного эффекта различных повреждений, а не следствием единичного события. Это объясняет, почему у одного пациента с тяжелыми фебрильными судорогами в анамнезе эпилепсия может так и не развиться, а у другого – манифестирует после легкой ЧМТ: во втором случае травма стала тем самым «вторым ударом», который пришелся на уже подготовленную почву. Данная концепция подчеркивает важность тщательного сбора анамнеза у пациентов с МВЭ для выявления всех звеньев патогенетической

цепи и открывает перспективы для разработки превентивных стратегий, направленных на разрыв этого каскада на разных этапах.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ / DIAGNOSTIC ASPECTS

МВЭ требует не только подтверждения самого факта эпилепсии, но и выявления ее потенциальных причин, что имеет ключевое значение для понимания патогенеза, прогноза и выбора терапевтической тактики. Комплексный диагностический подход, учитывающий ранние провоцирующие факторы, включает несколько обязательных компонентов.

Интеграция данных детального анамнеза, направленного на выявление ранних провоцирующих факторов, с результатами высокоразрешающей магнитно-резонансной томографии (МРТ), электроэнцефалографического (ЭЭГ) мониторинга и перспективными биомаркерами позволяет не только установить диагноз МВЭ, но и реконструировать индивидуальный патогенетический путь развития заболевания. Такой персонализированный диагностический подход открывает возможности для стратификации пациентов, прогнозирования течения болезни и разработки таргетных методов терапии, направленных на прерывание специфических звеньев эпилептогенеза.

Детализированный сбор анамнеза / Detailed anamnesis

Перинатальный период

Целенаправленный опрос о течении беременности и родов (гипоксия, асфиксия, низкие баллы по шкале Апгар), необходимости реанимационных мероприятий и пребывания в отделении интенсивной терапии новорожденных.

Раннее детство

Активный поиск в анамнезе длительных или атипичных фебрильных судорог (фокальные, продолжительностью более 15 мин, повторяющиеся в течение 24 ч). Выяснение частоты и характера обычных фебрильных приступов.

Инфекции ЦНС

Уточнение данных о перенесенных менингитах, энцефалитах или других тяжелых нейроинфекциях.

Черепно-мозговые травмы

Детализация любых ЧМТ, особенно с потерей сознания, с указанием их тяжести, давности и наличия переломов костей черепа.

Семейный анамнез

Выявление случаев эпилепсии или фебрильных судорог у родственников, что может указывать на генетическую предрасположенность.

Клинико-неврологическое обследование / Clinical and neurological examination

Оценка неврологического статуса может выявить минимальные признаки резидуальной неврологической сим-

птоматики, связанной с ранним повреждением (например, легкие когнитивные нарушения, легкая асимметрия рефлексов), что косвенно подтверждает наличие органического фона.

Нейровизуализация / Neuroimaging

Магнитно-резонансная томография

MPT по специальному epileptологическому протоколу высокого разрешения является «золотым стандартом» в диагностике МВЭ. При анализе данных необходимо целенаправленно оценивать:

- признаки ГС (выявляются атрофия гиппокампа, нарушение внутренней архитектоники (стирание границ между слоями), гиперинтенсивность сигнала на T2/FLAIR-изображениях, асимметрия и сочетание с атрофией ипсилатерального сосцевидного тела);
- последствия перинатальной гипоксии (помимо ГС могут визуализироваться сопутствующие признаки – корковая дисплазия, атрофия других отделов мозга);
- последствия ЧМТ и нейроинфекций (определяются посттравматические глиозные изменения, корковые контузионные очаги, особенно в височных долях, а также постинфекционные кальцификаты или атрофия);
- проницаемость ГЭБ (перспективным направлением является использование контрастных методик для выявления хронического нарушения ГЭБ как маркера epileптогенеза).

Электрэнцефалография

Длительный видео-ЭЭГ-мониторинг позволяет:

- зафиксировать ипсилатеральную височную epileптическую активность (острые волны, пики) в интериктальном периоде, что подтверждает локализацию epileптогенного очага;
- зарегистрировать начало приступа с мезиальной височной области;
- выявить корреляцию между зонами нарушения ГЭБ по данным MPT и локализацией медленной активности на ЭЭГ.

Перспективные биомаркеры / Promising biomarkers

Интенсивно разрабатываются лабораторные маркеры, отражающие активность патологических процессов, инициированных ранними факторами:

- биомаркеры нейровоспаления (определение уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , HMGB1 в ликворе и периферической крови – их повышенный уровень может служить индикатором активного epileптогенного каскада);
- аутоиммунные маркеры (скрининг на антитела к антигенам нейронов (GAD65³, NMDA-рецептору) у пациентов с атипичным течением или резистентностью к терапии);
- молекулярно-генетические исследования (проведение целевого генетического тестирования (панели генов epileпсии, такие как *SCN1A*, *GABRG2*) при подозрении на генетиче-

скую предрасположенность, особенно при сочетании МВЭ с фебрильными судорогами в личном и семейном анамнезе).

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЕДИКТИВНОЙ И ПРЕВЕНТИВНОЙ ТЕРАПИИ / PROSPECTS FOR PREDICTIVE AND PREVENTIVE THERAPY

Современное понимание МВЭ как заболевания, развивающегося в результате длительного каскада патологических изменений (epileптогенеза), открывает новые горизонты для терапевтических вмешательств. В отличие от традиционной антиepileптической терапии, направленной на подавление уже возникших судорог, стратегии предиктивной (основанной на оценке риска) и превентивной (предупреждающей развитие болезни) терапии нацелены на прерывание самого процесса epileптогенеза. Это особенно актуально для пациентов с идентифицированными ранними провоцирующими факторами, такими как длительные фебрильные судороги, ЧМТ или нейроинфекции.

Современные мишени для вмешательства в процесс epileптогенеза / Modern targets for intervention in the process of epileptogenesis

Ключевыми мишенями для превентивной терапии являются молекулярные пути, активируемые на ранних стадиях epileптогенеза и играющие центральную роль в формировании гипервозбудимой нейронной сети.

Хроническое нейровоспаление признано одним из стержневых механизмов epileптогенеза. Перспективными мишенями являются:

- IL-1 β и его рецептор IL-1R1 (антагонисты рецептора IL-1R1, например анакинра, демонстрируют противосудорожный и антиepileптогенный эффекты в экспериментальных моделях, подавляя эксайтотоксичность и снижая тяжесть приступов) [5];
- ось HMGB1-TLR4 (HMGB1, высвобождаемый при повреждении клеток, через TLR4 усиливает воспаление, блокада этой оси (например, с помощью анти-HMGB1-антител или антагонистов TLR4) замедляет развитие epileпсии в моделях на животных) [6].

Гиперактивация mTOR-каскада является общей чертой при различных структурных epileпсиях, включая МВЭ, и способствует aberrантному синаптогенезу, росту нейритов и нарушению нейрогенеза. В настоящее время передача сигналов mTOR и нейровоспаление признаны критическими путями, которые активируются в клетках головного мозга при epileпсии. Они представляют собой потенциальный узел биологической конвергенции при структурных epileпсиях, имеющих генетическую или приобретенную этиологию [27]. Ингибиторы mTOR (рапамицин и его аналоги) показали способность подавлять epileптогенез и прогрессирование заболевания в экспериментальных моделях, хотя их влияние на прорастание мшистых волокон может не всегда коррелировать с полным подавлением приступов [28].

³ GAD65 (англ. glutamic acid decarboxylase 65) – декарбоксилаза глутаминовой кислоты 65.

Экспериментальные и клинические исследования «антиэпилептогенных» препаратов / Experimental and clinical trials of “antiepileptogenic” drugs

В настоящее время активно исследуются соединения, способные предотвратить развитие эпилепсии у лиц из групп высокого риска (например, после фебрильного статуса или тяжелой ЧМТ):

– противовоспалительные средства (проводятся исследования по применению антагонистов IL-1R1 и ингибиторов провоспалительных цитокинов в педиатрической практике после длительных фебрильных судорог с целью предотвращения последующего формирования ГС);

– нейротекторы и антиоксиданты (вещества, направленные на уменьшение эксайтотоксичности и оксидативного стресса (антагонисты глутаматных рецепторов, препараты селена), рассматриваются как потенциальные агенты для введения в остром периоде после травмы мозга или эпилептического статуса);

– модуляторы синаптической пластичности (изучаются препараты, способные предотвратить aberrantный спраунтинг аксонов и патологическую реорганизацию нейросетей).

Клиническая реализация таких подходов требует разработки точных биомаркеров для идентификации пациентов с максимальным риском развития МВЭ, у которых польза от превентивного лечения будет превышать потенциальные риски.

Потенциал иммунотерапии при аутоиммунных вариантах / Potential of immunotherapy in autoimmune variants

У части пациентов с МВЭ ключевую роль в патогенезе играют аутоиммунные механизмы, что открывает путь для целенаправленной иммуномодулирующей терапии:

– при выявлении высоких титров антител к GAD65 (GAD65-ассоциированная эпилепсия) стандартная антиэпилептическая терапия часто неэффективна, в таких случаях применение иммунотерапии (кортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины, ритуксимаб) может привести к значительному улучшению контроля над приступами [20];

– при обнаружении антител к NMDA-рецепторам или другим поверхностным антигенам протоколы иммунотерапии, аналогичные используемым при аутоиммунных энцефалитах, показали свою эффективность в контроле

как эпилептических приступов, так и других неврологических симптомов.

Таким образом, стратегии предиктивной и превентивной терапии при МВЭ, основанные на глубоком понимании молекулярных основ эпилептогенеза, представляют собой перспективную парадигму в лечении этого заболевания. Нацеливание на такие специфические механизмы, как нейровоспаление, mTOR-сигналинг и аутоиммунный ответ, позволяет надеяться на разработку методов лечения, которые не просто подавляют симптомы, а модифицируют течение болезни или предотвращают ее развитие у пациентов из групп риска. Успех этих подходов будет зависеть от совершенствования методов ранней диагностики, валидации биомаркеров и проведения рандомизированных клинических исследований в целевых группах пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

МВЭ представляет собой результат длительного многоэтапного эпилептогенеза, инициируемого кумулятивным воздействием различных ранних факторов – фебрильных судорог, нейроинфекций, гипоксии и ЧМТ. Эти события запускают универсальный патологический каскад, включающий эксайтотоксичность, нейровоспаление, нарушение ГЭБ, aberrantный нейрогенез и синаптическую реорганизацию, что в итоге приводит к формированию ГС и устойчивого эпилептогенного очага.

Модель «двойного удара» объясняет длительный латентный период и вариабельность течения МВЭ, подчеркивая роль последовательных повреждений, истощающих компенсаторные возможности мозга.

Современные подходы смещаются в сторону превентивной терапии, направленной на ключевые молекулярные мишени, такие как провоспалительные цитокины (IL-1 β , HMGB1) и сигнальный путь mTOR. Перспективными являются стратегии с применением противовоспалительных средств, ингибиторов mTOR и иммунотерапии у пациентов из групп риска.

Таким образом, углубленное изучение механизмов эпилептогенеза МВЭ, разработка методов ранней диагностики и внедрение биомаркеров позволят перейти к персонализированному лечению, направленному не только на купирование приступов, но и на модификацию течения заболевания.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<p>Поступила: 12.11.2025 В доработанном виде: 17.01.2026 Принята к печати: 10.02.2026 Опубликована: 30.03.2026</p>	<p>Received: 12.11.2025 Revision received: 17.01.2026 Accepted: 10.02.2026 Published: 30.03.2026</p>
Вклад авторов	Authors' contribution
Авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	The authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. The authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding

Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2026 А.С. Котов, К.В. Фирсов; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2026 A.S. Kotov, K.V. Firsov. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rajasekaran K., Todorovic M., Kapur J. Calcium-permeable AMPA receptors are expressed in a rodent model of status epilepticus. *Ann Neurol.* 2012; 72 (1): 91–102. <https://doi.org/10.1002/ana.23570>.
- Vezzani A., Friedman A., Dingledine R.J. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology.* 2013; 69: 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.04.004>.
- Pitkänen A., Löscher W., Vezzani A., et al. Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (8): 843–56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00112-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00112-5).
- Devinsky O., Vezzani A., Najjar S., et al. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends Neurosci.* 2013; 36 (3): 174–84. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.11.008>.
- Vezzani A., Balosso S., Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2019; 15 (8): 459–72. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0217-x>.
- Maroso M., Balosso S., Ravizza T., et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med.* 2010; 16 (4): 413–9. <https://doi.org/10.1038/nm.2127>.
- Vezzani A., French J., Bartfai T., Baram T.Z. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2011; 7 (1): 31–40. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2010.178>.
- van Vliet E.A., Aronica E., Gorter J.A. Role of blood-brain barrier in temporal lobe epilepsy and pharmacoresistance. *Neuroscience.* 2014; 277: 455–73. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.030>.
- Löscher W., Friedman A. Structural, molecular, and functional alterations of the blood-brain barrier during epileptogenesis and epilepsy: a cause, consequence, or both? *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (2): 591. <https://doi.org/10.3390/ijms21020591>.
- Sutula T., He X.X., Cavazos J., Scott G. Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. *Science.* 1988; 239 (4844): 1147–50. <https://doi.org/10.1126/science.2449733>.
- Parent J.M., Murphy G.G. Mechanisms and functional significance of aberrant seizure-induced hippocampal neurogenesis. *Epilepsia.* 2008; 49 (Suppl. 5): 19–25. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01634.x>.
- Scharfman H.E., Pierce J.P. New insights into the role of hilar ectopic granule cells in the dentate gyrus based on quantitative anatomic analysis and three-dimensional reconstruction. *Epilepsia.* 2012; 53 (S1): 109–15. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03480.x>.
- Switon K., Kotulska K., Janusz-Kaminska A., et al. Molecular neurobiology of mTOR. *Neuroscience.* 2017; 341: 112–53. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.11.017>.
- Buckmaster P.S., Ingram E.A., Wen X. Inhibition of the mammalian target of rapamycin signaling pathway suppresses dentate granule cell axon sprouting in a rodent model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci.* 2009; 29 (25): 8259–69. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4179-08.2009>.
- French J.A., Lawson J.A., Yapici Z., et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2153–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2).
- Patterson K.P., Baram T.Z., Shinnar S. Origins of temporal lobe epilepsy: febrile seizures and febrile status epilepticus. *Neurotherapeutics.* 2014; 11 (2): 242–50. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0263-4>.
- Mohammadi I., Rajai Firouzabadi S., Aarabi A., et al. The association of SCN1A polymorphisms with epilepsy and drug resistance: a systematic review and meta-analysis. *Neurogenetics.* 2025; 26 (1): 42. <https://doi.org/10.1007/s10048-025-00823-w>.
- Li X., Guo S., Sun Y., et al. GABRG2 mutations in genetic epilepsy with febrile seizures plus: structure, roles, and molecular genetics. *J Transl Med.* 2024; 22 (1): 767. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05387-1>.
- Vezzani A., Fujinami R.S., White H.S., et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol.* 2016; 131 (2): 211–34. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1481-5>.
- Wang T., Mohammadi C., Shin R.K., Ting T.Y. Longitudinal EEG characteristics of anti-GAD65 antibody related autoimmune epilepsy. *Clin EEG Neurosci.* 2025; 56 (4): 352–7. <https://doi.org/10.1177/15500594251341060>.
- Gultekin Zaim O.B., Gocmen R., Dericioglu N. Perinatal hypoxic-hypoglycemic injury and epilepsy: a comprehensive analysis of clinical and laboratory data in adults. *Clin EEG Neurosci.* 2025; 56 (4): 372–9. <https://doi.org/10.1177/15500594241308592>.
- Hattiangady B., Rao M.S., Shetty A.K. Chronic temporal lobe epilepsy is associated with severely declined dentate neurogenesis in the adult hippocampus. *Neurobiol Dis.* 2004; 17 (3): 473–90. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.08.008>.
- Jessberger S., Parent J.M. Epilepsy and adult neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 7 (12): a020677. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020677>.
- Pease M., Gupta K., Moshé S.L., et al. Insights into epileptogenesis from post-traumatic epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2024; 20 (5): 298–312. <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00954-y>.
- Котов А.С., Белова Ю.А. Посттравматическая эпилепсия: теория и практика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010; 110 (3-2): 48–51.
Kotov A.S., Belova Yu.A. Posttraumatic epilepsy: the theory and the practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2010; 110 (3-2): 48–51 (in Russ.).
- Tomkins O., Shelef I., Kaizerman I., et al. Blood-brain barrier disruption in post-traumatic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79 (7): 774–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.126425>.
- Ravizza T., Scheper M., Di Sapia R., et al. mTOR and neuroinflammation in epilepsy: implications for disease progression and treatment. *Nat Rev Neurosci.* 2024; 25 (5): 334–50. <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00805-1>.
- Crino P.B. mTOR signaling in epilepsy: insights from malformations of cortical development. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5 (4): a022442. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022442>.

Сведения об авторах / About the authors

Котов Алексей Сергеевич, д.м.н., доцент / *Alexey S. Kotov*, Dr. Sci. Med., Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>. Scopus Author ID: 25926388600. eLibrary SPIN-code: 6548-7102.

Фирсов Константин Владимирович, к.м.н., к.пс.н. / *Konstantin V. Firsov*, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3291-7994>. eLibrary SPIN-code: 5496-9497. E-mail: firsovkonst@yandex.ru.