

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2022 Том 14 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2022 Vol. 14 №3

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.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.2022.120>ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

Применение фокусированного ультразвука в лечении эпилепсии

Бурд С.Г.^{1,2}, Лебедева А.В.¹, Авакян Г.Г.^{1,2}, Рублева Ю.В.²,
Сенько И.В.², Пантина Н.В.², Юрченко А.В.², Ковалева И.И.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117513, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России (ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, Москва 117513, Россия)

Для контактов: Бурд Сергей Георгиевич, e-mail: burds@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Широкая распространенность фармакорезистентных форм эпилепсии требует применения немедикаментозных, в т.ч. хирургических, подходов к терапии данного заболевания. Используемые в настоящее время хирургические методики лечения эпилепсии (резекционные, стимуляционные, методы дисконнекции) несут определенные риски развития интра- и послеоперационных осложнений. Метод фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ) может являться альтернативой традиционным нейрохирургическим вмешательствам. На данный момент МР-ФУЗ успешно применяется в лечении эссенциального тремора, дрожательной формы болезни Паркинсона. Литературные данные демонстрируют перспективность использования ФУЗ в лечении эпилепсии. Имеются сообщения об успешном его применении на моделях эпилепсии у лабораторных животных с целью нейромодуляции. В настоящее время проводятся исследования, связанные с ФУЗ-аблацией эпилептогенных очагов, нейромодуляцией у пациентов с эпилепсией. Методика локального повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера посредством ФУЗ, используемая для лечения онкологических заболеваний головного мозга и нейродегенеративных нарушений, также представляет интерес в связи с возможностью таргетной доставки антиэпилептических препаратов. Однако противоречивость некоторых экспериментальных работ и отсутствие крупных исследований в области применения МР-ФУЗ у больных эпилепсией требует дальнейшего изучения данной методики и ее эффективности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, фокусированный ультразвук, фармакорезистентность, абляция, нейромодуляция.

Статья поступила: 16.05.2022 г.; в доработанном виде: 13.06.2022 г.; принята к печати: 30.08.2022 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Бурд С.Г., Лебедева А.В., Авакян Г.Г., Рублева Ю.В., Сенько И.В., Пантина Н.В., Юрченко А.В., Ковалева И.И. Применение фокусированного ультразвука в лечении эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (3): 294–303. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.120>.

Application of focused ultrasound in the treatment of epilepsy

Burd S.G.^{1,2}, Lebedeva A.V.¹, Avakyan G.G.^{1,2}, Rubleva Yu.V.², Senko I.V.², Pantina N.V.², Yurchenko A.V.², Kovaleva I.I.²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanov Str., Moscow 117513, Russia)

² Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia
(1 bldg 10 Ostrovityanov Str., Moscow 117513, Russia)

Corresponding author: Sergey G. Burd, e-mail: burds@yandex.ru

SUMMARY

The high prevalence of pharmacoresistant epilepsy requires the use of nonpharmacological, including surgical approaches to the treatment of this disease. The surgical methods currently used to treat epilepsy (resection, stimulation, and disconnection) carry certain risks of developing intra- and postoperative complications. The technique of magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) may be an alternative to traditional neurosurgical interventions. Currently, MRgFUS is successfully used in the treatment of essential tremor and Parkinson's tremor. As the literature data show, the use of focused ultrasound is a promising method in the treatment of epilepsy. It has been reported about successful FUS application for neuromodulation in animal epilepsy models. Studies related to FUS ablation of epileptogenic foci, neuromodulation in humans with epilepsy are currently underway. The technique of locally increased permeability of the blood-brain barrier after FUS, used for the treatment of brain oncological diseases and neurodegenerative disorders is also of interest in the targeted delivery of antiepileptic drugs. However, some experimental works are contradictory, and the lack of large-scale studies of MRgFUS in patients with epilepsy requires further investigation of this technique and its effectiveness.

KEYWORDS

Epilepsy, focused ultrasound, drug resistance, ablation, neuromodulation.

Received: 16.05.2022; **in the revised form:** 13.06.2022; **accepted:** 30.08.2022

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

For citation

Burd S.G., Lebedeva A.V., Avakyan G.G., Rubleva Yu.V., Senko I.V., Pantina N.V., Yurchenko A.V., Kovaleva I.I. Application of focused ultrasound in the treatment of epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022; 14 (3): 294–303 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.120>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности фармакорезистентных форм эпилепсии. Так, примерно треть взрослых и 20–25% детей с эпилепсией являются рефрактерными к адекватно подобранной медикаментозной терапии [1, 2]. Одна из главных задач в настоящее время заключается в поиске новых, альтернативных способов лечения фармакорезистентной эпилепсии.

Хирургическое лечение эпилепсии – актуальное и перспективное направление современной неврологии и нейрохирургии. Среди хирургических методов лечения эпилепсии стандартно выделяют резекционные и стимуляционные, а также методы дисконнекции. Резекционные вмешательства направлены на непосредственное удаление эпилептогенного очага. Такие операции считаются одними из самых эффективных способов лечения эпилепсии и часто позволяют достичь стойкой ремиссии [2, 3].

Методы разобщения (дисконнекции) направлены на изоляцию участка головного мозга, ответственного за генерацию эпилептических приступов, путем прерывания связей с окружающей мозговой тканью. Так, множественные субпиальные транссекции могут применяться в тех случаях, когда эпилептогенный очаг находится

в функционально значимой зоне (речевые, моторные, зрительные зоны) во избежание необратимой потери функций после резекции. Вариантами дисконнективных операций являются также гемисферотомия, эффективная при гемисферных синдромах, и каллозотомия, основная цель которой – ликвидация билатеральной синхронизации эпилептиформной активности [2–4].

Стимуляционные операции используются при фармакорезистентных идиопатических генерализованных эпилепсиях, а также в тех случаях, когда при фокальных формах эпилепсии не удается четко установить локализацию эпилептогенного очага либо очагов несколько, а ведущий очаг определить не представляется возможным. Также данные методы рассматриваются при расположении эпилептогенного очага в функционально значимых зонах головного мозга. Различают инвазивные методы нейростимуляции (стимуляция блуждающего нерва (англ. *vagus nerve stimulation*, VNS), стимуляция глубоких структур головного мозга (англ. *deep brain stimulation*, DBS), кортикальная ответная стимуляция) и неинвазивные методы (транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная электрическая стимуляция, чрескожная стимуляция блуждающего нерва) [5].

За последние несколько лет были достигнуты значительные успехи в области малоинвазивных хирургиче-

ских методов лечения фармакорезистентных форм эпилепсии, которые способны воздействовать на глубокие труднодоступные структуры головного мозга без проведения краниотомии. Данные процедуры имеют значительные преимущества перед открытыми операциями в связи с меньшей частотой осложнений и более быстрой реабилитацией. Примерами таких малоинвазивных оперативных вмешательств являются стереотаксическая радиочастотная термокоагуляция и лазерная термокоагуляция, а также стереотаксическая радиохирurgia [5]. Стереотаксическая радиочастотная термокоагуляция и лазерная термокоагуляция имеют общий принцип воздействия путем нагревания ткани мозга до денатурации белков при температуре выше 45 °С. Мишенями в данном случае могут являться определенные очаги эпилептогенеза или передние ядра таламуса. Однако обе методики требуют интракраниального введения аппаратуры (специального зонда при стереотаксической радиочастотной термокоагуляции или оптического волокна при лазерной термокоагуляции), что влечет за собой определенные интра- и послеоперационные риски и делает данные методики несовершенными [6]. Стереотаксическая радиохирurgia (гамма-нож и кибер-нож) – это неинвазивная методика, использующая внешне сгенерированное ионизирующее излучение для инактивации или деструкции эпилептогенного очага. Исследования показывают высокую эффективность данной процедуры у пациентов со структурной эпилепсией, ассоциированной с артериовенозными мальформациями, кавернозными ангиомами, менигиомами, внутримозговыми опухолями и склерозом гиппокампа. Основными недостатками метода являются отсроченный эффект процедуры, который начинает развиваться минимум через 3–6 мес, а максимум – через 12–18 мес после лечения, а также наличие ионизирующего излучения как потенциального фактора канцерогенеза [6].

Таким образом, несовершенство применяемых в настоящее время методов хирургического лечения эпилепсии требует поиска новых, альтернативных вариантов, которые, не уступая в эффективности и безопасности, могли бы применяться у пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. Одной из таких методик, прогрессивно внедряемых в практику, является фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ) [7]. На данный момент МР-ФУЗ используется для лечения рефрактерного эссенциального тремора, дрожательной формы болезни Паркинсона. Однако активно изучаются возможности его применения для терапии других неврологических заболеваний, таких как дистонии, невропатическая боль, обсессивно-компульсивное расстройство, эпилепсия, нейродегенеративные заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, опухоли головного мозга [7, 8].

МР-ФУЗ является неинвазивной процедурой, которая выполняется пациенту, находящемуся в сознании, без применения наркоза, что обеспечивает поддержание постоянной обратной связи с оценкой самочувствия больного и возможной коррекцией целевой точки воздействия [9, 10]. В основе МР-ФУЗ лежат две технологии:

фокусированный ультразвук и магнитно-резонансная томография (МРТ) с функцией термометрии в реальном времени. Сочетание этих методик позволяет осуществлять контролируемые неинвазивные воздействия на мозговую ткань с высокой точностью (с погрешностью в среднем 0,50–0,75 мм) без использования ионизирующего излучения [7, 8].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ФОКУСИРОВАННОГО УЛЬТРАЗВУКА / FOCUSED ULTRASOUND MECHANISMS OF ACTION

Ультразвук представляет собой механические волны (с частотой более 20 кГц), которые перемещаются с попеременным сжатием и разрежением, тем самым передавая энергию движениями молекул [7, 11]. Биологические эффекты ФУЗ зависят от интенсивности, частоты и продолжительности воздействия. Высокочастотный (2 МГц) ультразвук низкой интенсивности может вызвать обратимую блокаду проводимости в периферических нервах, что связано с умеренным повышением местной температуры (от 41 до 45 °С) и опосредуется инактивацией натриевых каналов [12]. Это может привести к обратимым клиническим результатам, которые сохраняются в течение нескольких минут и особенно важны для целевой локализации в функциональной нейрохирургии [7].

При высокой интенсивности ФУЗ вызывает абляцию ткани, механизм которой зависит от частоты. Так, средне-частотный ультразвук (650 кГц) вызывает термическую абляцию, тогда как низкочастотный (220 кГц) приводит к абляции путем ультразвуковой кавитации, при которой ультразвук взаимодействует с захваченными газовыми пузырьками в тканях и происходит схлопывание этих пузырьков [13]. Термическая абляция связана с нагреванием тканей, что приводит к денатурации белков с коагуляционной гибелью клеток [14]. Тепловая доза, необходимая для возникновения необратимых повреждений и коагуляционного некроза, зависит от типа клеток, температуры и продолжительности воздействия: от 1 с при 56 °С (130 °F) до 240 мин при 43 °С (109,4 °F) [11].

Низкоинтенсивный фокусированный ультразвук с акустической интенсивностью менее 100 Вт/см², как показали исследования, имеет нейромодулирующий эффект [15]. При определенных условиях ФУЗ также может обратимо открывать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Это достигается при подпороговой интенсивности ультразвука. Экспериментальные исследования демонстрируют возможность локального (объемом около 1 см³) открытия ГЭБ при воздействии ультразвука низкой мощности (5 Вт) и частотой излучателя 230 кГц [16, 17].

ПРИМЕНЕНИЕ ФОКУСИРОВАННОГО УЛЬТРАЗВУКА В ЭПИЛЕПТОЛОГИИ / FOCUSED ULTRASOUND APPLICATION IN EPILEPTOLOGY

В настоящее время исследуются следующие механизмы воздействия ФУЗ в терапии эпилепсии: деструктивное

воздействие, нейромодулирующее воздействие и модификация проницаемости ГЭБ [11]. Мишенями при деструктивном воздействии ультразвука могут служить непосредственно эпилептогенная зона или вентральные ядра таламуса для разрушения «эпилептической сети» и предотвращения вторичной генерализации эпилептических приступов [7, 11]. Разрушение ткани достигается либо термической аблацией, либо гистотрипсией. Нейромодуляция осуществляется при изменении активности нейронов путем направленного воздействия фокусированного ультразвукового стимула. Импульсный ультразвук более низкой энергии воздействует на эпилептогенные очаги в мозге с целью модификации активности нейронных сетей. Таргетная доставка антиэпилептических препаратов (АЭП) может быть достигнута благодаря способности ФУЗ локально изменять проницаемость ГЭБ и, как следствие, увеличивать диффузию АЭП в ткань мозга [11].

МР-ФУЗ и деструктивные операции при эпилепсии / MRgFUS and destructive operations in epilepsy

Высокоинтенсивный ФУЗ демонстрирует свою эффективность в деструкции эпилептогенных очагов в ряде клинических исследований [18–20]. С.С. Lee et al. описали использование высокоинтенсивного ФУЗ для термической аблации предполагаемого эпилептогенного очага. Целевые области включают опухоли или аномально функционирующие очаги в мозговой ткани [21]. Также проводятся исследования, цель которых – остановить распространение эпилептиформной активности путем аблации переднего таламического ядра (области, участвующей в генерализации эпилептиформной активности [12]) [21].

Вмешательства на переднем таламическом ядре продемонстрировали эффективность в подавлении приступов при фармакорезистентной эпилепсии. Передние таламические ядра являются частью круга Пейпеца, проецируются в основном на поясные извилины, гиппокамп и медиобазальные отделы лобных долей, получая афферентные влияния из мамиллярных тел. Через эти связи передние таламические ядра способны оказывать влияние на основные лимбические структуры, включая энторинальную кору и гиппокамп, которые могут играть роль в эпилептогенезе [22].

Проводятся исследования по применению высокоинтенсивного ФУЗ при мезиальном темпоральном склерозе. Первый случай использования транскраниального МР-ФУЗ для лечения височной эпилепсии описан К. Abe et al. [18]. Пациентке 36 лет с фармакорезистентной височно-долевой эпилепсией, фокальными немоторными приступами с утратой сознания и однократным билатеральным тонико-клоническим приступом в анамнезе было решено провести хирургическое лечение с применением ФУЗ с таргетным деструктивным воздействием на левый гиппокамп под МР-контролем. Диагноз был установлен по данным жалоб, анамнеза, результатов видеоэлектроэнцефалографического мониторинга и на основании гипометаболизма в левой височной доле по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

ФУЗ-аблацию проводили с помощью аппарата, в котором использовались 1024 элемента, с частотой 650 кГц. МРТ головного мозга, выполненная сразу после операции и через 1 мес после нее, не выявила никаких изменений. Однако, несмотря на отсутствие деструктивных изменений в таргетной зоне по данным МРТ, у пациентки отмечался положительный клинический эффект. Через 1 мес после лечения произошло временное учащение эпилептических приступов, но в дальнейшем приступы значительно уредились, несмотря на употребление тех же доз АЭП (классификация Энгеля, класс III). Разница между предоперационными и послеоперационными показателями ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) выявила увеличение метаболизма ФДГ в левой латеральной височной доле, стриатумах с двух сторон, основаниях лобных долей с двух сторон и левой задней поясной извилине. Более того, анализ статистического параметрического картирования показал значительное уменьшение гипометаболической области после операции. Через 1 год после проведения МР-ФУЗ суточная доза АЭП была снижена вдвое. Анализируя полученные результаты, авторы отметили, что цель ФУЗ у данной пациентки была расположена на 20 мм латеральнее средней линии и на 15 мм выше основания черепа (левый гиппокамп). Несмотря на применение максимальной энергии, температура аблации не превысила 50 °С – вероятно, из-за малого количества эффективных элементов датчика с углом падения менее 25°. Коэффициент плотности черепа имел допустимое значение (0,56). Однако клинический эффект и изменения на ПЭТ были очевидны. Одной из причин исследователи называют нейромодулирующий эффект, вызванный МР-ФУЗ. Другая теория заключается в том, что гиппокамп чувствителен к изменениям даже при относительно низких температурах, но данные изменения невозможно визуализировать из-за сложной клеточной структуры гиппокампа [18]. Урежение приступов также может быть обусловлено разрывом эпилептических нейронных сетей при височной эпилепсии [18, 23].

В литературе описан клинический случай применения высокоинтенсивного ФУЗ при гипоталамической гамартоме у 26-летнего мужчины с фармакорезистентной эпилепсией и геластическими приступами. МРТ показала наличие парагипоталамической гамартоты, была проведена МР-ФУЗ-аблация, в результате которой в пограничной гипоталамической области образовался очаг деструкции овальной формы. После процедуры было отмечено значительное урежение приступов, была снижена доза АЭП. Данный клинический пример отражает возможность использования МР-ФУЗ-аблации с целью дисконнекции эпилептогенных очагов [20].

МР-ФУЗ и нейромодуляция / MRgFUS and neuromodulation

Фокусированный ультразвук также представляет клинический интерес в качестве метода нейромодуляции. Первое упоминание о нейромодулирующем эффекте ФУЗ принадлежит F.J. Fry et al. (1950-е гг.), которые про-

демонстрировали обратимое подавление вызванных потенциалов коры головного мозга (зрительная кора кошек) с помощью ФУЗ, направленного на латеральное колечатое тело. Также было показано, что ФУЗ более низкой интенсивности, чем используемый для деструкции тканей, вызывает обратимое торможение в центральной нервной системе, что авторы назвали «негативной стимуляцией» [24].

Для достижения нейромодулирующего эффекта используется низкоинтенсивный фокусированный ультразвук, который уникален среди методов транскраниальной стимуляции мозга тем, что сочетает в себе исключительную точность (до миллиметров) с потенциалом воздействия на субкортикальные структуры (глубже 10 см) через интактный череп. Он также обладает потенциалом для индукции возбуждения или супрессии нейронов без признаков повреждения тканей. Для достижения нейромодулирующего эффекта ФУЗ может использоваться в непрерывном и импульсном режимах. Считается, что проведение ФУЗ в импульсном режиме еще больше минимизирует вероятность нагрева тканей [15].

В 2011 г. В.К. Min et al. продемонстрировали, что низкоинтенсивный импульсный ФУЗ подавляет эпилептиформную активность в модели эпилепсии у крыс, которая была индуцирована интраперитонеальной инъекцией пентилентетразола. Эпилептиформная активность на электроэнцефалограммах (ЭЭГ) у крыс после воздействия ультразвука значительно уменьшилась по сравнению с данными до проведения ФУЗ. У контрольной группы, подвергшейся введению пентилентетразола, но не получившей ФУЗ, снижения индекса эпилептиформной активности не отмечалось [25].

В 2014 г. W. Legon et al. определили, что низкоинтенсивный ФУЗ значительно снижает амплитуду соматосенсорных вызванных потенциалов при стимуляции срединного нерва. Авторы также обнаружили, что ФУЗ значительно модулирует спектральный состав вызванных сенсорных колебаний мозга [26]. В другом исследовании было показано, что ФУЗ способен модулировать собственную активность мозга для бета- (но не гамма-) частот. Однако при стимуляции ФУЗ изменял фазовую скорость как бета-, так и гамма-частот. Также была доказана пространственная специфичность ФУЗ для нейромодуляции [27].

В 2017 г. было опубликовано сообщение о возможных изменениях нейронных сетей, которые наблюдаются после ФУЗ, направленного на правую нижнюю лобную извилину у здоровых добровольцев. В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании J. Sanguinetti et al. выявили повышение общего фона настроения участников после воздействия ФУЗ в связи с модуляцией в нейронных сетях, связанных с эмоциональной регуляцией. С помощью функциональной МРТ были показаны увеличение связи между правой нижней и правой средней лобными извилинами после обработки ультразвуком, снижение связи между правой нижней лобной извилиной и левыми префронтальными и лимбическими областями. Это первый случай, когда нейромодуляция низкоинтенсивным ФУЗ продемонстрировала влияние на активность нейронных сетей у людей [28].

Изучалось влияние ФУЗ на эпилептические приступы, вызванные внутрибрюшинным введением каиново́й кислоты крысам. После индуцирования эпилептического приступа экспериментальной группе крыс проводили стимуляцию таламической области низкоинтенсивным ультразвуком с частотой 0,5 МГц в импульсном режиме. Результаты исследования показали, что импульсный ФУЗ низкой интенсивности способствует уменьшению эпилептиформной активности на ЭЭГ у крыс после внутрибрюшинного введения каиново́й кислоты по сравнению с контрольной группой [29]. В другой работе теми же авторами был проведен анализ эпилептических сетей мозга крыс. Сравнивая характеристики сетей мозга до и после воздействия ФУЗ, они обнаружили, что низкоинтенсивный ультразвук, особенно в низкочастотном диапазоне, в значительной мере влияет на функциональные мозговые сети. Сила связи нейронных сетей во множественных областях мозга значительно уменьшилась после воздействия ФУЗ в сравнении с контрольной группой [30].

В исследовании по изучению двух режимов низкоинтенсивного ФУЗ (импульсно-волновой и непрерывный) с целью нейромодуляции было продемонстрировано, что оба режима значительно влияли на функциональную сеть мозга, особенно в низкочастотном диапазоне, на модели индуцированной эпилепсии у крыс. Экспериментальные результаты и анализ показали, что как непрерывный, так и импульсный ультразвук подавлял прочность связей эпилептической сети мозга. В контрольной группе без воздействия ФУЗ сила связей мозговой сети не изменилась [31].

Низкоинтенсивный ФУЗ значительно снижал частоту эпилептических приступов на модели эпилепсии у приматов ($n=5$). После 30 мин низкоинтенсивной импульсной ультразвуковой терапии в сравнении с контрольной группой отмечено снижение общего количества приступов в течение 16 ч (в контрольной группе $107,7 \pm 1,2$, в группе с ФУЗ $66,0 \pm 7,9$; $p < 0,01$), а также частоты приступов в час (в контрольной группе $15,6 \pm 1,2$, в группе с ФУЗ $9,6 \pm 1,5$; $p < 0,05$). Терапевтическая эффективность и лежащий в основе потенциальный механизм лечения низкоинтенсивным импульсным ультразвуком были изучены *in vitro* в биоптатах мозговой ткани человека (интраоперационная биопсия у людей с височно-долевой эпилепсией ($n=15$), биопсия глиомы у людей без эпилепсии ($n=4$)). Механизм действия ФУЗ авторы связывают с возможным локальным повышением активности тормозных нейронов и регулированием баланса возбуждающих и тормозных синаптических входов [32].

При воздействии ФУЗ на зону начала приступа, определенную по результатам стереоэлектроэнцефалографии (СЭЭГ) у 6 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, у 2 больных в течение 3 сут наблюдения отмечалось снижение частоты эпилептических приступов, однако у 1 пациента наблюдалось ее увеличение. МРТ после лечения не выявила изменений в динамике. При этом при регистрации СЭЭГ во время проведения ФУЗ были отмечены значительные изменения спектральной мощности в области целевых зон в виде ее снижения во всех частотных диапазонах [21].

Предполагаются различные механизмы нейромодулирующего воздействия ФУЗ при эпилепсии. Это могут быть усиление активности ГАМК-ергических¹ нейронов и увеличение тормозных постсинаптических входов [33], активация вольтаж-зависимых каналов Na⁺ и Ca²⁺ за счет микрокавитации клеточных мембран. Также некоторые механочувствительные ионные каналы могут активироваться под действием механической силы, опосредованной ультразвуком, индуцируя катионный вход и вызывая изменения в мембранном потенциале [34, 35], разрушение синаптических контактов и нарушение передачи эпилептических сигналов [36], подавление прочности связей эпилептической сети мозга [31].

MR-ФУЗ и таргетная доставка препаратов через гематоэнцефалический барьер / MRgFUS and targeted drug delivery via blood-brain barrier

Литературные данные демонстрируют возможность обратимого локального увеличения проницаемости ГЭБ с помощью ФУЗ [37, 38]. Считается, что основным механизмом этого эффекта является стабильная кавитация [39, 40]. В то же время использование ФУЗ для открытия ГЭБ требует большого количества энергии для преодоления дифракции в черепе, что повышает риск необратимого повреждения тканей. Поэтому в некоторых исследованиях рекомендуется использовать ФУЗ в сочетании с ультразвуковыми контрастными агентами, которые могут быть в газообразной (микропузырьки) или жидкой (наноклапты) форме. Сочетание фокусированного ультразвука с контрастными веществами, такими как микропузырьки, облегчает эту процедуру и снижает энергию, необходимую для разрушения ГЭБ [38, 41].

ФУЗ способен создавать терапевтическое окно в виде повышенной проницаемости ГЭБ продолжительностью до 4 ч сразу после лечения [42, 43]. Исследования подтверждают, что ФУЗ в сочетании с микропузырьками является осуществимым, контролируемым и безопасным методом таргетной церебральной доставки лекарств [38]. Механизмы увеличения проницаемости стенки капилляров мозга после воздействия ФУЗ обусловлены усилением трансцитоза, формированием цитоплазматических каналов в клетках эндотелия, а также прямым прохождением через поврежденный эндотелий (при использовании ФУЗ высокой мощности – более 3 Вт) [44].

Также было продемонстрировано, что чем большее акустическое давление создается в фокусе, тем более крупные молекулы могут проходить через ГЭБ [45]. В исследовании N. McDannold et al. была проведена оценка эффективности и безопасности увеличения проницаемости ГЭБ с помощью ФУЗ с одновременным введением в кровотоки микропузырьков. Воздействию было подвергнуто 185 различных функционально значимых участков мозга 7 обезьян. С помощью МРТ и гистологического контроля была определена эффективная интенсивность воздействия, не сопровождающаяся повреждением тка-

ней. Авторы продемонстрировали возможность предсказуемого и воспроизводимого локального увеличения проницаемости ГЭБ в глубоких и поверхностных мишенях. Последующее наблюдение и тестирование не выявили нарушений поведения, памяти и зрения животных [39].

Исследования, посвященные воздействию ФУЗ на гиппокамп, показывают, что открытие ГЭБ начинается при давлении 0,3 МПа и выше. При давлении ниже 0,6 МПа в областях гиппокампа, где наблюдалось наиболее выраженное открытие ГЭБ, не отмечено ни экстравазации эритроцитов, ни повреждения нейронов. При давлении свыше 0,6 МПа обнаружена экстравазация эритроцитов, а при давлении свыше 0,9 МПа наблюдалось повреждение нейронов. Эти результаты свидетельствуют о том, что в диапазоне давлений 0,3–0,6 МПа существует перекрытие между окнами эффективности и безопасности и ГЭБ может быть открыт во всем гиппокампе без повреждения эндотелия или нейронов [46, 47].

В настоящее время методика локального повышения проницаемости ГЭБ для таргетной доставки лекарств широко исследуется в нейроонкологии и лечении нейродегенеративных заболеваний – болезней Альцгеймера и Паркинсона. Несмотря на то что исследований, посвященных использованию ФУЗ для повышения проницаемости ГЭБ у пациентов с эпилепсией, пока не опубликовано, данная методика может найти свое применение в таргетной доставке АЭП в центральную нервную систему [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Таким образом, литературные данные демонстрируют перспективность применения фокусированного ультразвука в качестве альтернативного метода терапии пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. Однако следует отметить, что, несмотря на многочисленные исследования и значительные достижения в области ФУЗ и его влияния на центральную нервную систему, механизмы его действия и степень влияния пока изучены недостаточно полно.

Тем не менее способность ФУЗ неинвазивно воздействовать на эпилептогенный очаг и ключевые структуры эпилептической сети, модулировать активность возбуждающе-тормозных синаптических входов и нейронных связей, а также влиять на проницаемость ГЭБ с целью таргетной доставки АЭП делает его перспективным методом для изучения в будущем. Имеющиеся данные о применении ФУЗ при эпилепсии требуют верификации в более крупных экспериментальных исследованиях на моделях лабораторных животных с индуцированной эпилептиформной активностью. Также требуются дальнейшие исследования по применению этого метода лечения у пациентов, страдающих эпилепсией, и их последующему катamnестическому наблюдению. Изучение данной области позволит разработать новые терапевтические стратегии для больных эпилепсией и сделать шаг на пути к преодолению фармакорезистентных форм.

¹ ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

ЛИТЕРАТУРА:

- Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Прокопенко С.В. и др. Эпидемиология фармакорезистентной эпилепсии у взрослых. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (3): 207–16. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-207-216>.
- Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С. и др. Клинические рекомендации по предоперационному обследованию и хирургическому лечению пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. URL: <https://www.ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy.pdf> (дата обращения 04.05.2022).
- Маматханов М.Р., Касумов В.Р., Куралбаев А.К. и др. Хирургическое лечение эпилепсии и его результаты. *Вестник новых медицинских технологий*. 2017; 24 (2): 44–53. https://doi.org/10.12737/article_5947cd56962196.53541882.
- Шершевер А.С. Хирургическое лечение эпилепсии. Екатеринбург; 2005: 164 с.
- Котов А.С., Фирсов К.В., Санду Е.А. Фармакорезистентная эпилепсия. Клиническая лекция. *Русский медицинский журнал*. 2021; 6: 33–9.
- Quigg M., Harden C. Minimally invasive techniques for epilepsy surgery: stereotactic radiosurgery and other technologies. *J Neurosurg*. 2014; 121 (Suppl.): 232–40. <https://doi.org/10.3171/2014.8.GKS141608>.
- Krishna V., Sammartino F., Rezaei A. A review of the current therapies, challenges, and future directions of transcranial focused ultrasound technology advances in diagnosis and treatment. *JAMA Neurol*. 2018; 75 (2): 246–54. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3129>.
- Галимова Р.М., Иллариошкин С.Н., Бузаев И.В., Качаева О.В. Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии. Рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2020; 1: 9–15. <https://doi.org/10.24411/2226-079X-2020-12168>.
- Ghanouni P., Pauly K.B., Elias W.J., et al. Transcranial MRI-guided focused ultrasound: a review of the technologic and neurologic applications. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 205 (1): 150–9. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13632>.
- Chang W.S., Jung H.H., Zadicario E., et al. Factors associated with successful magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment: efficiency of acoustic energy delivery through the skull. *J Neurosurg*. 2016; 124 (2): 411–6. <https://doi.org/10.3171/2015.3.JNS142592>.
- Focused ultrasound foundation. Epilepsy. URL: <https://www.fusfoundation.org/diseases-and-conditions/neurological/epilepsy> (дата обращения 04.05.2022).
- Colucci V., Strichartz G., Jolesz F., et al. Focused ultrasound effects on nerve action potential *in vitro*. *Ultrasound Med Biol*. 2009; 35 (10): 1737–47. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2009.05.002>.
- Hynynen K. The threshold for thermally significant cavitation in dog's thigh muscle *in vivo*. *Ultrasound Med Biol*. 1991; 17 (2): 157–69. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(91\)90123-e](https://doi.org/10.1016/0301-5629(91)90123-e).
- Elias W.J., Khaled M., Hilliard J.D., et al. A magnetic resonance imaging, histological, and dose modeling comparison of focused ultrasound, radiofrequency, and Gamma Knife radiosurgery lesions in swine thalamus. *J Neurosurg*. 2013; 119 (2): 307–17. <https://doi.org/10.3171/2013.5.JNS122327>.
- Bowary P., Greenberg B.D. Noninvasive focused ultrasound for neuromodulation: a review. *Psychiatr Clin North Am*. 2018; 41 (3): 505–14. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.010>.
- Ballantine H.T. Jr., Bell E., Manlapaz J. Progress and problems in the neurological applications of focused ultrasound. *J Neurosurg*. 1960; 17 (5): 858–76. <https://doi.org/10.3171/jns.1960.17.5.0858>.
- Vykhodtseva N.I., Hynynen K., Damianou C. Histologic effects of high intensity pulsed ultrasound exposure with subharmonic emission in rabbit brain *in vivo*. *Ultrasound Med Biol*. 1995; 21 (7): 969–79. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(95\)00038-s](https://doi.org/10.1016/0301-5629(95)00038-s).
- Abe K., Yamaguchi T., Hori H., et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for mesial temporal lobe epilepsy: a case report. *BMC Neurol*. 2020; 20 (1): 160. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01744-x>.
- Parker W.E., Weidman E.K., Chazen J.L., et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for ablation of mesial temporal epilepsy circuits: modeling and theoretical feasibility of a novel noninvasive approach. *J Neurosurg*. 2019; Jun 14: 1–8. <https://doi.org/10.3171/2019.4.JNS182694>.
- Yamaguchi T., Hori T., Hori H., et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation of hypothalamic hamartoma as a disconnection surgery: a case report. *Acta Neurochir*. 2020; 162 (10): 2513–7. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04468-6>.
- Lee C.C., Chou C.C., Hsiao F.J., et al. Pilot study of focused ultrasound for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2022; 63: 162–75. <https://doi.org/10.1111/epi.17105>.
- Ситников А.П., Скоробогатова В.А., Маслова Н.Н. Современные нейрохирургические подходы к терапии структурных эпилепсий. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13 (1): 70–7. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.1.8>.
- Bharath R.D., Panda R., Raj J., et al. Machine learning identifies “rsfMRI epilepsy networks” in temporal lobe epilepsy. *Eur Radiol*. 2019; 29 (7): 3496–505. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-5997-2>.
- Fry F.J., Ades H.W., Fry W.J. Production of reversible changes in the central nervous system by ultrasound. *Science*. 1958; 127 (3289): 83–4. <https://doi.org/10.1126/science.127.3289.83>.
- Min B.K., Bystritsky A., Jung K.I., et al. Focused ultrasound-mediated suppression of chemically-induced acute epileptic EEG activity. *BMC Neurosci*. 2011; 12: 23. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-23>.
- Legon W., Sato T.F., Opitz A., et al. Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans. *Nat Neurosci*. 2014; 17 (2): 322–9. <https://doi.org/10.1038/nn.3620>.
- Mueller J., Legon W., Opitz A., et al. Transcranial focused ultrasound modulates intrinsic and evoked EEG dynamics. *Brain Stimul*. 2014; 7 (6): 900–8. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.08.008>.
- Sanguineti J., Allen J.J.B. Transcranial ultrasound improves mood and affects resting state functional connectivity in healthy volunteers. *Brain Stimul*. 2017; 10 (2): P426. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.266>.
- Zhang M., Tang R., Lang Y., He J. Construction of a focused ultrasound neuromodulation system for the treatment of epileptic seizure. 2019 International Conference on Intelligent Informatics and Biomedical Sciences (ICIIBMS), 2019; 52–6. <https://doi.org/10.1109/ICIIBMS46890.2019.8991534>.
- Zhang M., Li B., Lv X., et al. Low-intensity focused ultrasound-mediated attenuation of acute seizure activity based on EEG brain functional connectivity. *Brain Sci*. 2021; 11 (6): 711. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060711>.
- Zhang M., Li B., Liu Y., et al. Different modes of low-frequency focused ultrasound-mediated attenuation of epilepsy based on the topological theory. *Micromachines (Basel)*. 2021; 12 (8): 1001. <https://doi.org/10.3390/mi12081001>.
- Lin Z., Meng L., Zou J., et al. Non-invasive ultrasonic neuromodulation of neuronal excitability for treatment of epilepsy. *Theranostics*. 2020; 10 (12): 5514–26. <https://doi.org/10.7150/thno.40520>.
- Zou J., Meng L., Lin Z., et al. Ultrasound neuromodulation inhibits seizures in acute epileptic monkeys. *iScience*. 2020; 23 (5): 101066. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101066>.
- Tyler W.J., Tufail Y., Finsterwald M., et al. Remote excitation of neuronal circuits using low-intensity, low-frequency ultrasound. *PLoS One*. 2008; 3 (10): e3511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003511>.
- Gavrilov L.R., Tsurulnikov E.M., Davies I.A. Application of focused ultrasound for the stimulation of neural structures. *Ultrasound Med Biol*. 1996; 22 (2): 179–92. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(96\)83782-3](https://doi.org/10.1016/0301-5629(96)83782-3).
- Borrelli M.J., Bailey K.I., Dunn F. Early ultrasonic effects upon mammalian CNS structures (chemical synapses). *J Acoust Soc Am*. 1981; 69 (5): 1514–6. <https://doi.org/10.1121/1.385791>.
- Deng C.X. Targeted drug delivery across the blood-brain barrier using ultrasound technique. *Ther Deliv*. 2010; 1 (6): 819–48. <https://doi.org/10.4155/tde.10.66.53>.
- Arif W.M., Elsinga P.H., Gasca-Salas C., et al. Focused ultrasound for opening blood-brain barrier and drug delivery monitored with positron emission tomography. *J Control Release*. 2020; 324: 303–16. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.020>.

39. McDannold N., Arvanitis C.D., Vykhodtseva N., Livingstone M.S. Temporary disruption of the blood-brain barrier by use of ultrasound and microbubbles: safety and efficacy evaluation in rhesus macaques. *Cancer Res.* 2012; 72 (14): 3652–63. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-0128>.
40. Park J., Zhang Y., Vykhodtseva N., et al. The kinetics of blood brain barrier permeability and targeted doxorubicin delivery into brain induced by focused ultrasound. *J Control Release.* 2012; 162 (1): 134–42. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.06.012>.
41. Fan C.H., Yeh C.K. Microbubble-enhanced focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening for local and transient drug delivery in central nervous system disease. *J Med Ultrasound.* 2014; 22 (4): 183–93. <https://doi.org/10.1016/j.jmu.2014.11.001>.
42. Sheikov N., McDannold N., Sharma S., Hynynen K. Effect of focused ultrasound applied with an ultrasound contrast agent on the tight junctional integrity of the brain microvascular endothelium. *Ultrasound Med Biol.* 2008; 34 (7): 1093–104. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.12.015>.
43. Downs M.E., Buch A., Sierra C., et al. Long-term safety of repeated blood-brain barrier opening via focused ultrasound with microbubbles in non-human primates performing a cognitive task. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0125911. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125911>.
44. Sheikov N., McDannold N., Vykhodtseva N., et al. Cellular mechanisms of the blood-brain barrier opening induced by ultrasound in presence of microbubbles. *Ultrasound Med Biol.* 2004; 30 (7): 979–89. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2004.04.010>.
45. Chen H., Konofagou E.E. The size of blood-brain barrier opening induced by focused ultrasound is dictated by the acoustic pressure. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014; 34 (7): 1197–204. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.71>.
46. Konofagou E.E., Tung Y.S., Choi J., et al. Ultrasound-induced blood-brain barrier opening. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13 (7): 1332–45. <https://doi.org/10.2174/138920112800624364>.
47. Baseri B., Choi J.J., Tung Y.S., Konofagou E.E. Multi-modality safety assessment of blood-brain barrier opening using focused ultrasound and definity microbubbles: a short-term study. *Ultrasound Med Biol.* 2010; 36 (9): 1445–59. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.06.005>.

REFERENCES:

1. Narodova E.A., Shnayder N.A., Prokopenko S.V., et al. Epidemiology of drug resistant epilepsy in adults. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (3): 207–16 (in Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-207-216>.
2. Krylov V.V., Gekht A.B., Trifonov I.S., et al. Clinical guidelines for preoperative examination and surgical treatment of patients with pharmaco-resistant forms of epilepsy. Available at: <https://www.ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy.pdf> (in Russ.) (accessed 04.05.2022).
3. Mamatkhanov M.R., Kasumov V.R., Kuralbaev A.K., et al. Surgical treatment of epilepsy and its results. *Journal of New Medical Technologies.* 2017; 24 (2): 44–53 (in Russ.). https://doi.org/10.12737/article_5947cd5696219653541882.
4. Shershever A.S. Surgical treatment of epilepsy. Ekaterinburg; 2005: 164 pp. (in Russ.).
5. Kotov A.S., Firsov K.V., Sandu E.A. Pharmaco-resistant epilepsy. Clinical lecture. *Russian Medical Journal.* 2021; 6: 33–9 (in Russ.).
6. Quigg M., Harden C., Minimally invasive techniques for epilepsy surgery: stereotactic radiosurgery and other technologies. *J Neurosurg.* 2014; 121 (Suppl.): 232–40. <https://doi.org/10.3171/2014.8.GKS141608>.
7. Krishna V., Sammartino F., Rezaei A. A review of the current therapies, challenges, and future directions of transcranial focused ultrasound technology advances in diagnosis and treatment. *JAMA Neurol.* 2018; 75 (2): 246–54. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2017.3129>.
8. Galimova R.M., Illarionov S.N., Buzayev I.V., Kachemaeva O.V. Therapy of motor disorders by focused ultrasound under the control of magnetic resonance imaging. Recommendations for neurologists on patient selection. *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders.* 2020; 1: 9–15 (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2226-079X-2020-12168>.
9. Ghanouni P., Pauly K.B., Elias W.J., et al. Transcranial MRI-guided focused ultrasound: a review of the technologic and neurologic applications. *AJR Am J Roentgenol.* 2015; 205 (1): 150–9. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13632>.
10. Chang W.S., Jung H.H., Zadicario E., et al. Factors associated with successful magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment: efficiency of acoustic energy delivery through the skull. *J Neurosurg.* 2016; 124 (2): 411–6. <https://doi.org/10.3171/2015.3.JNS142592>.
11. Focused ultrasound foundation. Epilepsy. Available at: <https://www.fusfoundation.org/diseases-and-conditions/neurological/epilepsy> (accessed 04.05.2022).
12. Colucci V., Strichartz G., Jolesz F., et al. Focused ultrasound effects on nerve action potential *in vitro*. *Ultrasound Med Biol.* 2009; 35 (10): 1737–47. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2009.05.002>.
13. Hynynen K. The threshold for thermally significant cavitation in dog's thigh muscle *in vivo*. *Ultrasound Med Biol.* 1991; 17 (2): 157–69. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(91\)90123-e](https://doi.org/10.1016/0301-5629(91)90123-e).
14. Elias W.J., Khaled M., Hilliard J.D., et al. A magnetic resonance imaging, histological, and dose modeling comparison of focused ultrasound, radiofrequency, and Gamma Knife radiosurgery lesions in swine thalamus. *J Neurosurg.* 2013; 119 (2): 307–17. <https://doi.org/10.3171/2013.5.JNS122327>.
15. Bowary P., Greenberg B.D. Noninvasive focused ultrasound for neuromodulation: a review. *Psychiatr Clin North Am.* 2018; 41 (3): 505–14. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.010>.
16. Ballantine H.T. Jr., Bell E., Manlapaz J. Progress and problems in the neurological applications of focused ultrasound. *J Neurosurg.* 1960; 17 (5): 858–76. <https://doi.org/10.3171/jns.1960.17.5.0858>.
17. Vykhodtseva N.I., Hynynen K., Damianou C. Histologic effects of high intensity pulsed ultrasound exposure with subharmonic emission in rabbit brain *in vivo*. *Ultrasound Med Biol.* 1995; 21 (7): 969–79. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(95\)00038-s](https://doi.org/10.1016/0301-5629(95)00038-s).
18. Abe K., Yamaguchi T., Hori H., et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for mesial temporal lobe epilepsy: a case report. *BMC Neurol.* 2020; 20 (1): 160. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01744-x>.
19. Parker W.E., Weidman E.K., Chazen J.L., et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for ablation of mesial temporal epilepsy circuits: modeling and theoretical feasibility of a novel noninvasive approach. *J Neurosurg.* 2019; Jun 14: 1–8. <https://doi.org/10.3171/2019.4.JNS182694>.
20. Yamaguchi T., Hori T., Hori H., et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation of hypothalamic hamartoma as a disconnection surgery: a case report. *Acta Neurochir.* 2020; 162 (10): 2513–7. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04468-6>.
21. Lee C.C., Chou C.C., Hsiao F.J., et al. Pilot study of focused ultrasound for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2022; 63: 162–75. <https://doi.org/10.1111/epi.17105>.
22. Sitnikov A.R., Skorobogatova V.A., Maslova N.N. Current neurosurgical approaches to treatment of structural epilepsies. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2019; 13 (1): 70–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.1.8>.
23. Bharath R.D., Panda R., Raj J., et al. Machine learning identifies “rsfMRI epilepsy networks” in temporal lobe epilepsy. *Eur Radiol.* 2019; 29 (7): 3496–505. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-5997-2>.
24. Fry F.J., Ades H.W., Fry W.J. Production of reversible changes in the central nervous system by ultrasound. *Science.* 1958; 127 (3289): 83–4. <https://doi.org/10.1126/science.127.3289.83>.
25. Min B.K., Bystritsky A., Jung K.I., et al. Focused ultrasound-mediated suppression of chemically-induced acute epileptic EEG activity. *BMC Neurosci.* 2011; 12: 23. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-23>.
26. Legon W., Sato T.F., Opitz A., et al. Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans. *Nat Neurosci.* 2014; 17 (2): 322–9. <https://doi.org/10.1038/nn.3620>.
27. Mueller J., Legon W., Opitz A., et al. Transcranial focused ultrasound modulates intrinsic and evoked EEG dynamics. *Brain Stimul.* 2014; 7 (6): 900–8. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.08.008>.

28. Sanguinetti J., Allen J.J.B. Transcranial ultrasound improves mood and affects resting state functional connectivity in healthy volunteers. *Brain Stimul.* 2017; 10 (2): P426. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.266>.
29. Zhang M., Tang R., Lang Y., He J. Construction of a focused ultrasound neuromodulation system for the treatment of epileptic seizure. 2019 International Conference on Intelligent Informatics and Biomedical Sciences (ICIIBMS), 2019; 52–6. <https://doi.org/10.1109/ICIIBMS46890.2019.8991534>.
30. Zhang M., Li B., Lv X., et al. Low-intensity focused ultrasound-mediated attenuation of acute seizure activity based on EEG brain functional connectivity. *Brain Sci.* 2021; 11 (6): 711. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060711>.
31. Zhang M., Li B., Liu Y., et al. Different modes of low-frequency focused ultrasound-mediated attenuation of epilepsy based on the topological theory. *Micromachines (Basel)*. 2021; 12 (8): 1001. <https://doi.org/10.3390/mi12081001>.
32. Lin Z., Meng L., Zou J., et al. Non-invasive ultrasonic neuromodulation of neuronal excitability for treatment of epilepsy. *Theranostics*. 2020; 10 (12): 5514–26. <https://doi.org/10.7150/thno.40520>.
33. Zou J., Meng L., Lin Z., et al. Ultrasound neuromodulation inhibits seizures in acute epileptic monkeys. *iScience*. 2020; 23 (5): 101066. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101066>.
34. Tyler W.J., Tufail Y., Finsterwald M., et al. Remote excitation of neuronal circuits using low-intensity, low-frequency ultrasound. *PLoS One*. 2008; 3 (10): e3511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003511>.
35. Gavrilov L.R., Tsurulnikov E.M., Davies I.A. Application of focused ultrasound for the stimulation of neural structures. *Ultrasound Med Biol.* 1996; 22 (2): 179–92. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(96\)83782-3](https://doi.org/10.1016/0301-5629(96)83782-3).
36. Borrelli M.J., Bailey K.I., Dunn F. Early ultrasonic effects upon mammalian CNS structures (chemical synapses). *J Acoust Soc Am.* 1981; 69 (5): 1514–6. <https://doi.org/10.1121/1.385791>.
37. Deng C.X. Targeted drug delivery across the blood-brain barrier using ultrasound technique. *Ther Deliv.* 2010; 1 (6): 819–48. <https://doi.org/10.4155/tde.10.66.53>.
38. Arif W.M., Elsinga P.H., Gasca-Salas C., et al. Focused ultrasound for opening blood-brain barrier and drug delivery monitored with positron emission tomography. *J Control Release.* 2020; 324: 303–16. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.020>.
39. McDannold N., Arvanitis C.D., Vykhodtseva N., Livingstone M.S. Temporary disruption of the blood-brain barrier by use of ultrasound and microbubbles: safety and efficacy evaluation in rhesus macaques. *Cancer Res.* 2012; 72 (14): 3652–63. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-0128>.
40. Park J., Zhang Y., Vykhodtseva N., et al. The kinetics of blood brain barrier permeability and targeted doxorubicin delivery into brain induced by focused ultrasound. *J Control Release.* 2012; 162 (1): 134–42. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.06.012>.
41. Fan C.H., Yeh C.K. Microbubble-enhanced focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening for local and transient drug delivery in central nervous system disease. *J Med Ultrasound.* 2014; 22 (4): 183–93. <https://doi.org/10.1016/j.jmu.2014.11.001>.
42. Sheikov N., McDannold N., Sharma S., Hynynen K. Effect of focused ultrasound applied with an ultrasound contrast agent on the tight junctional integrity of the brain microvascular endothelium. *Ultrasound Med Biol.* 2008; 34 (7): 1093–104. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.12.015>.
43. Downs M.E., Buch A., Sierra C., et al. Long-term safety of repeated blood-brain barrier opening via focused ultrasound with microbubbles in non-human primates performing a cognitive task. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0125911. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125911>.
44. Sheikov N., McDannold N., Vykhodtseva N., et al. Cellular mechanisms of the blood-brain barrier opening induced by ultrasound in presence of microbubbles. *Ultrasound Med Biol.* 2004; 30 (7): 979–89. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2004.04.010>.
45. Chen H., Konofagou E.E. The size of blood-brain barrier opening induced by focused ultrasound is dictated by the acoustic pressure. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014; 34 (7): 1197–204. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.71>.
46. Konofagou E.E., Tung Y.S., Choi J., et al. Ultrasound-induced blood-brain barrier opening. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13 (7): 1332–45. <https://doi.org/10.2174/138920112800624364>.
47. Baseri B., Choi J.J., Tung Y.S., Konofagou E.E. Multi-modality safety assessment of blood-brain barrier opening using focused ultrasound and definity microbubbles: a short-term study. *Ultrasound Med Biol.* 2010; 36 (9): 1445–59. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.06.005>.

Сведения об авторах

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных состояний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>; РИНЦ SPIN-код: 1484-0178. E-mail: burds@yandex.ru.

Лебедева Анна Валерьяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>; РИНЦ SPIN-код: 3515-2408.

Авакян Георгий Гагикович – д.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-8227>; РИНЦ SPIN-код: 3339-4590.

Рублева Юлия Владимировна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний, заведующая отделением неврологии № 1 ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>; РИНЦ SPIN-код: 8100-0855.

Сенько Илья Владимирович – к.м.н., заведующий отделением нейрохирургии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5743-8279>; РИНЦ SPIN-код: 3441-6815.

Пантина Нина Владимировна – младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>; РИНЦ SPIN-код: 9226-1203.

Юрченко Анна Владимировна – врач-невролог, младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5393-899X>; РИНЦ SPIN-код: 4659-4415.

Ковалева Ирина Ивановна – младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8496-7475>; РИНЦ SPIN-код: 2794-8245.

About the authors

Sergey G. Burd – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Department of Epilepsy and Paroxysmal Conditions, Federal Center for Brain and Neurotechnology, FMBA of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>; RSCI SPIN-code: 1484-0178. E-mail: burds@yandex.ru.

Anna V. Lebedeva – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>; RSCI SPIN-code: 3515-2408.

Georgiy G. Avakyan – Dr. Med. Sc., Associate Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Leading Researcher, Department of Epilepsy and Paroxysmal Conditions, Federal Center for Brain and Neurotechnology, FMBA of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-8227>; RSCI SPIN-code: 3339-4590.

Yulia V. Rubleva – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epilepsy and Paroxysmal Conditions, Head of Neurology Department No. 1, Federal Center for Brain and Neurotechnology, FMBA of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>; RSCI SPIN-code: 8100-0855.

Ilya V. Senko – MD, PhD, Head of Neurosurgery Department, Federal Center for Brain and Neurotechnology, FMBA of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5743-8279>; RSCI SPIN-code: 3441-6815.

Nina V. Pantina – Junior Researcher, Department of Epilepsy and Paroxysmal Conditions, Federal Center for Brain and Neurotechnology, FMBA of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>; RSCI SPIN-code: 9226-1203.

Anna V. Yurchenko – Neurologist, Junior Researcher, Department of Epilepsy and Paroxysmal Conditions, Federal Center for Brain and Neurotechnology, FMBA of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5393-899X>; RSCI SPIN-code: 4659-4415.

Irina I. Kovaleva – Junior Researcher, Department of Epilepsy and Paroxysmal Conditions, Federal Center for Brain and Neurotechnology, FMBA of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8496-7475>; RSCI SPIN-code: 2794-8245.