

Буньков Никита Андреевич,
Шарапова Дарья Дмитриевна, Арышева Полина Евгеньевна, Студенты,
Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово
Bunkov Nikita Andreevich, Sharapova Daria Dmitrievna, Arysheva Polina Evgenievna,
Student, Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Научный руководитель:
Семенов Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор,
Кафедра неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово
Semenov Vladimir Alexandrovich, Scientific supervisor - Doctor of Medical Sciences, Professor
Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo

**ПОСТТРАВМАТИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ: УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЕ МОДЕЛИ,
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, БИОМАРКЕРЫ И НОВЫЕ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА
POST-TRAUMATIC EPILEPSY: IMPROVED MODELS, MOLECULAR MECHANISMS,
BIOMARKERS AND NEW THERAPEUTIC INTERVENTIONS**

Аннотация: Посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) является одним из наиболее разрушительных долгосрочных последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ). В настоящее время не существует одобренного лечения, которое могло бы предотвратить возникновение спонтанных припадков, связанных с повреждением головного мозга, и многие случаи ПТЭ невосприимчивы к противосудорожным препаратам.

Abstract: Post-traumatic epilepsy (PTE) is one of the most devastating long-term consequences of traumatic brain injury (TBI). Currently, there is no approved treatment that could prevent the occurrence of spontaneous seizures associated with brain damage, and many cases of PTE are immune to anticonvulsants.

Ключевые слова: Эпилепсия, черепно-мозговая травма, биомаркеры.

Keywords: Epilepsy, traumatic brain injury, biomarkers.

Цель исследования: Дать критическую оценку текущего состояния исследований ПТЭ с акцентом на экспериментальные модели, молекулярные механизмы посттравматического эпилептогенеза, потенциальные биомаркеры. Помимо этого, выявить новые терапевтические стратегии, которые могут предотвратить развитие ПТЭ или прервать эпилептогенный процесс.

Материалы и методы исследования: Анализ современной научной литературы, обобщение полученных данных.

Результаты исследования и их обсуждение:

Модели посттравматической эпилепсии на животных:

1) Модель жидкостного ударного повреждения

Жидкостная перкуSSIONная травма (ФПИ), пожалуй, является наиболее широко используемой и изученной моделью ПТЭ, во многом благодаря ее способности легко изменять тяжесть травмы, место удара и используемые виды. FPI может наноситься централизованно над сагиттальным швом между брегмой и лямбдой (FPI по средней линии) или латерально над теменной корой (латеральный FPI) и был адаптирован для моделей мышей, крыс, кроликов, кошек и свиней. FPI вызывает повреждение пульсацией жидкости непосредственно на поверхности твердой мозговой оболочки после краниэктомии. Устройство для перкуSSION жидкости состоит из регулируемого маятника, который ударяет по поршню заполненного жидкостью цилиндра, генерируя импульс жидкости, который передается вдоль горизонтальной оси цилиндра в мозг.[1], [2],[7].



Модель была первоначально описана McIntosh et al. (1989) на крысах с краниэктомией диаметром 4,8 мм на среднем расстоянии между брегмой и лямбдой и сосредоточена между сагиттальным швом и латеральным гребнем. Над местом краниэктомии устанавливается травматический колпачок и закрепляется зубным цементом или клеем, чтобы гарантировать, что болюс жидкости остается в полости черепа. Повреждение вызывается импульсом давления продолжительностью 20 миллисекунд, и тяжесть повреждения может быть изменена в зависимости от локализации и величины используемого давления (от низкого 1,5 атм до высокого 3,5 атм у крыс). Парасагиттальная и латеральная ФПИ являются распространенными моделями для изучения ПТЭ. После ФПИ электроды могут быть имплантированы либо сразу, либо после короткого периода восстановления.

Модель FPI может воспроизводить невропатологию, связанную как с диффузными, так и с очаговыми повреждениями, а также другие аспекты ЧМТ человека, такие как острая гипертензия, брадикардия, повышенный уровень глюкозы в плазме, кровоизлияния, воспаление и когнитивный дефицит (Eakin et al., 2015). Повреждения FPI наиболее серьезны в ипсилатеральной коре, гиппокампе и таламусе, хотя легкие поражения и потеря клеток также были обнаружены контралатерально. Кроме того, многие лаборатории продемонстрировали развитие эпилептогенеза, включая снижение судорожного порога, наличие эпилептиформных разрядов и подгруппы с SRS (Харатишвили и др., 2006; Мукерджи и др., 2013; Д'Амброзио и др., 2004). [1], [2],[7].

2) Модель контролируемого воздействия на Кору головного Мозга

Контролируемое воздействие на кору головного мозга (CCI) также широко описано с момента его первого описания Лайтхоллом в 1988 году (Lighthall, 1988). CCI, созданный как модель ЧМТ, был адаптирован для изучения ПТЭ с добавлением электродов, регистрирующих ЭЭГ, и измерений электрофизиологических изменений. На сегодняшний день методы CCI были воспроизведены на мышах, крысах, свиньях, обезьянах и хорьках (Xiong et al., 2013). Этот метод требует общей анестезии пациента, а также краниэктомии — аналогично модели FPI. Для нанесения одностороннего удара по неповрежденной твердой мозговой оболочке непосредственно со скоростью и глубиной, указанными исследователем, используется импактор с компьютерным управлением. Эту модель можно дополнительно настроить, выбрав диаметр ударного наконечника, а также то, тупой он или закругленный. Благодаря высокому уровню точности, CCI может имитировать очаговое повреждение или распространенную дегенерацию и может устранить потенциальный источник ошибок относительно положения и глубины места удара. Исследования CCI имитировали острую субдуральную гематому, повреждение аксонов, потерю клеток и тканей, нарушение гематоэнцефалического барьера и воспаление (Osier and Dixon, 2016). Кроме того, во многих исследованиях описаны психологические, функциональные и когнитивные изменения, связанные с ЧМТ (Kochanek et al., 2002; Watanabe et al., 2013; Yen et al., 2018).

Со временем долгосрочные изменения в организации нейронных сетей, вызванные травмой, могут привести к значительной потере клеток, а также к дисбалансу возбуждающей и тормозящей нейротрансмиссии. Припадки после CCI и FPI были описаны в сходных терминах, как поведенчески, так и электрографически; однако спонтанные припадки, вызванные CCI, по-видимому, имеют более быстрое начало по сравнению с латеральным FPI у крыс (Харатишвили и др., 2006). Предыдущие исследования показали, что вовлечение лимбической системы может не проявляться в течение нескольких месяцев после FPI, что приводит к более длительному периоду ожидания между первоначальной травмой и возникновением припадка (D'Ambrosio et al., 2004; 2005). Этот более короткий, но клинически значимый график обеспечивает большую гибкость при фармакологическом тестировании. [1], [2],[7].

3) Модель повторного черепно - мозгового повреждения и сотрясения мозга

Травмы от удара головой с близкого расстояния являются частой причиной сотрясения мозга и ЧМТ. Последствия повторных черепно-мозговых травм (рТМТ) и сотрясений мозга привлекают все большее внимание благодаря появлению сообщений об



изменении настроения, поведения и неврологических функций. Сотрясения мозга чрезвычайно распространены при травмах, связанных со спортом, особенно в видах спорта с контактными столкновениями, таких как бокс или американский футбол, подвергая спортсменов более высокому риску неврологических травм, таких как хроническая травматическая энцефалопатия и ПТЭ (Mez et al., 2017).

Модель rTBI имитирует клеточные и молекулярные изменения, вызванные диффузной ЧМТ, представляющей собой легкую форму с сотрясением мозга. Шандра и Робел (2020) недавно опубликовали подробный протокол воспроизведения rTBI с использованием модифицированной модели снижения веса у мышей. Вкратце, мышь под наркозом помещают в индукционную камеру, ее голова располагается под трубкой для сброса веса на поролоновой подушке. Штифт на пробирке для сброса веса отпускается, и груз весом 100 г падает с высоты 50 см прямо на кожу головы. В общей сложности вызывается снижение веса на 2-4 раза с 45-минутным периодом восстановления между ними. Имплантаты электрода ЭЭГ могут быть установлены с помощью стереотаксической хирургии либо в тот же день, либо на следующий день.

Модель rTBI характеризуется отсутствием очагового поражения головного мозга, потерей сознания, высокой выживаемостью и поздним началом приступов (Shandra and Robel, 2020). Прогрессирующая таупатия также наблюдалась как в экспериментальных моделях rTBI, так и после повторных травм, связанных со спортом (McKee et al., 2009; Tagge et al., 2018). В отличие от моделей FPI или CCI, модель rTBI не требует вскрытия кожи головы или черепа, что снижает риск усиления воспаления или инфекции. [1], [2],[7].

Нейропатологические механизмы:

1) Нейровоспаление:

Локальное воспаление предназначено в качестве полезной защитной меры после повреждения тканей; однако aberrантные воспалительные реакции могут изменять функцию нейронов и приводить к серьезным последствиям, таким как нарушение ГЭБ и развитие судорог (Vezzani et al., 2013). Активированные микроглия и астроциты играют большую роль в воспалении, высвобождая провоспалительные цитокины в нейрональную среду и способствуя образованию рубцов вокруг повреждения тканей. Каскады цитокинов в головном мозге регулируют важные пути, такие как нейроэндокринная функция, синаптическая пластичность, метаболизм нейротрансмиттеров, нейрогенез и кинурениновый путь (Paudel et al., 2018). Эти врожденные процессы играют важную роль в возбудимости и выживаемости клеток, тем самым способствуя гипервозбудимости сети. В частности, нарушается сигнальный путь интерлейкина (IL)-1 / toll-подобного рецептора (TLR), и связанные с ним рецепторы IL-1R1, TLR2, TLR3 и TLR4 быстро активируются как после повреждения клеток, так и после судорог (Равизза и Вещани, 2006). Сообщалось о возбуждающих эффектах IL-1 β в нескольких областях мозга (Vezzani et al., 2011). IL-1 β снижает ингибирование ГАМК в области 3 аммонийного корня (CA3) гиппокампа и повышает возбудимость нейронов в CA1 за счет уменьшения N-метил D-аспартата (NMDA) и оттока кальциевых каналов, регулируемого напряжением (Zhang et al., 2010). Кроме того, воспаление, вызванное липополисахаридами, связано со снижением судорожного порога как у постнатальных, так и у взрослых грызунов (Galic et al., 2009). Это влияние на судорожный порог можно обратить вспять, блокируя индукцию цитокинов в активированной микроглии (Galic et al., 2009).[3],[4],[7].

2) Разрушение гематоэнцефалического барьера:

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является особенно важной структурой для гомеостаза центральной нервной системы (ЦНС). Появляется все больше доказательств, демонстрирующих ГЭБ как многофакторный патофизиологический процесс, включающий дефектный ангиогенез, нейровоспаление, измененную физиологию глии, лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия и гемодинамические изменения, приводящие к повышенной возбудимости (Marchi et al., 2012). Эпилептические расстройства и ЧМТ проявляются различной степенью дисфункции ГЭБ; однако связь между проницаемостью ГЭБ и судорогами была представлена как “головоломка курицы и яйца” (Friedman, 2011). Острой



сосудистой недостаточности с повреждением ГЭБ достаточно, чтобы вызвать судороги при отсутствии патологий ЦНС или сопутствующих химических судорожных средств (Marchi et al., 2007). Кроме того, фокальные хронические судороги часто наблюдаются у пациентов с пороками развития сосудов, такими как кавернозные ангиомы (Kraemer and Awad, 1994). Магнитно-резонансные изображения кавернозных ангиом часто сопровождаются дисфункцией ГЭБ, внутримозговыми отложениями железа и накоплением альбумина - все эти три фактора были идентифицированы как общие признаки ЧМТ и эпилепсии височной доли (van Vliet et al., 2007; Raabe et al., 2012).

Было продемонстрировано, что повреждение ГЭБ вызывает и поддерживает приступы как на животных моделях, так и на опыте человека (Marchi et al., 2007; van Vliet et al., 2007; Raabe et al., 2012). Tomkins et al. (2008) наблюдали большую ассоциацию патологии ГЭБ у пациентов с ПТЭ по сравнению с пациентами с ЧМТ без приступов, предполагая корреляцию между нарушением ГЭБ и повышенной возбудимостью. Области нарушения ГЭБ были связаны со снижением поглощения глюкозы мозгом, гипометаболизмом и аномальной активностью нейронов. После воздействия на кору головного мозга у крыс наблюдалась гиперсинхронная эпилептиформная активность, включающая глутаматергическую и ГАМКергическую нейротрансмиссию, а также значительное нарушение плотного соединения эндотелия (Seiffert et al., 2004). Накопление альбумина в паренхиме связано с понижением регуляции калиевых каналов, направляемых внутрь, в астроцитах, что влияет на буферную способность и способствует повышенной возбудимости (Ivens et al., 2007). Более того, потеря аквапоринов, экспрессирующихся в концевых ножках астроцитов, влияет на приток воды и регуляцию калия, еще больше нарушая гомеостатическую среду мозга (Binder and Steinhauser, 2006). Кроме того, повреждение ГЭБ может привести к проникновению циркулирующих уровней цинка в мозг с разрушительными последствиями, включая чрезмерную перевозбужденность и судороги (Carver et al., 2016; Chuang and Reddy, 2019). Цинк является важным нейромодулятором, и его способность устойчиво блокировать extrasинаптические ГАМК-А рецепторы в головном мозге оказывает драматическое влияние на эпилептогенез.[5],[6],[7].

3) Гиперактивность рапамицинового пути у млекопитающих:

Путь рапамицина-мишени млекопитающих (mTOR) регулирует несколько физиологических функций, а в головном мозге он участвует в пролиферации и выживании клеток, морфологии нейронов и синтезе белка (Vockaert and Marin, 2015). Нарушение регуляции этого пути вовлечено в несколько заболеваний головного мозга, включая комплекс туберозного склероза, ганглиоглиому и фокальную кортикальную дисплазию — все из которых потенциально или наверняка могут привести к эпилепсии (Liu et al., 2014a). Более того, была выявлена роль передачи сигналов mTOR при травме головного мозга, хотя это окутано противоречиями (Chen et al., 2007a). Некоторые исследования предполагают, что ингибирование mTOR путем введения ингибитора mTOR рапамицина предотвращает повреждение нейронов и гибель клеток после ЧМТ (Erlich et al., 2007; Nikolaeva et al., 2016), тогда как другие предполагают, что усиление передачи сигналов mTOR способствует большему восстановлению функции и регенерации, и это временное усиление передачи сигналов mTOR после ЧМТ может иметь решающее значение для стимуляции пролиферации нервных стволовых клеток (Wang et al др., 2016b).

Гиперактивация mTOR, по-видимому, играет решающую роль в патогенезе приобретенной эпилепсии, такой как ПТЭ, а введение рапамицина предотвратило эпилептогенные механизмы и уменьшило количество приступов на определенных моделях. В модели культивирования органотипических срезов гиппокампа крысы с РТЕ ингибирование Akt, PI3K или mTOR снижало как активность иктала, так и гибель клеток (Бердичевский и др., 2013). В клинических условиях рапамицин и его производные испытывались главным образом при тяжелых, рефрактерных заболеваниях эпилепсии, таких как сложный туберозный склероз. Лечение рапамицином и эверолимусом улучшило контроль над приступами в исследованиях фазы I / II (Krueger et al., 2013), и в некоторых



случаях у пациентов наблюдалось полное прекращение ранее трудноизлечимых припадков (Perek-Polnik et al., 2012). Механизмы, с помощью которых ингибирование mTOR снижает активность приступов на экспериментальных моделях, все еще в значительной степени неясны, но, по-видимому, указывают на реорганизацию нейроциркуляции. Инактивация фосфатазы и гомолога тензина индуцирует аномальное прорастание мшистых волокон в гранулярных клетках гиппокампа животных и человека. Сутула и Дудек продемонстрировали, что делеции гомологов фосфатазы и тензина было достаточно, чтобы вызвать спонтанные припадки, и что гиперактивация mTOR играла центральную роль в этом процессе (Сутула и Дудек, 2007). Кроме того, ингибирование рапамицином передачи сигналов mTOR уменьшает аномальное прорастание аксонов и другие патологии, связанные с эпилептогенезом, включая возбудимость нейронов (Zeng et al., 2009). Хотя эти данные являются положительными, другие исследования показали, что лечение рапамицином уменьшает прорастание мшистых волокон, но оказывает незначительный эффект на уменьшение частоты или продолжительности припадков (Buckmaster et al., 2009). Ингибиторы mTOR обладают низкой эффективностью в купировании приступов в рамках доклинических моделей, поскольку для достижения противоэпилептического эффекта требуется несколько дней лечения, а положительные эффекты обычно прекращаются после отмены препарата.[1],[2],[3],[4],[7],

Новые биомаркеры посттравматической эпилепсии:

1) Биомаркеры визуализации:

Визуализация в контексте ЧМТ до настоящего времени была сосредоточена в основном на формировании первичного поражения и эволюции глиоза; однако методы визуализации обладают потенциалом для выявления прогрессирования патологий ПТЭ. Биомаркеры нейровизуализации невероятно привлекательны не только благодаря своим неинвазивным процедурам, но и потому, что они регулярно выполняются как часть обычной медицинской помощи пациенту. Кроме того, визуализация может выявлять закономерности в определенных структурах или во всем мозге (Reddy et al., 2019).

Компьютерная томография десятилетиями использовалась для оценки глобальных структурных повреждений после ЧМТ (D'Alessandro et al., 1988). Результаты ранней компьютерной томографии выявили повышенный риск развития ПТЭ у пациентов с вдавленным переломом черепа, пенетрацией твердой мозговой оболочки и интрапаренхиматозным, субдуральным или эпидуральным кровоизлиянием. Кроме того, у пациентов с кортикальными / подкорковыми ушибами или крупными повреждениями височной доли отмечались более высокие показатели заболеваемости ПТЭ, независимо от тяжести травмы (Englander et al., 2003; Tubi et al., 2019).

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет исследователям визуализировать воспалительные реакции и метаболическое воздействие повреждения нейронов после ЧМТ. 18F-фтордезоксиглюкоза (ФДГ) - радиоактивный индикатор церебрального метаболизма, часто используемый в экспериментах с ПЭТ. Гипометаболизм наблюдался в течение первых 24 часов после эпилептического статуса, вызванного каиновой кислотой, что позволяет предположить, что аномальный метаболизм может играть роль в эпилептогенезе (Jupp et al., 2012). И наоборот, ФДГ-ПЭТ-сканирование пациентов с тяжелой ЧМТ демонстрирует, что гипергликолиз происходит в течение 2 недель после первоначального повреждения (Bergsneider et al., 1997). Это увеличение потребления глюкозы может быть связано с увеличением популяции воспалительных клеток, окружающих место воздействия.[1],[3],[7].

2) Электрографические биомаркеры:

Электрографические биомаркеры могут предсказывать начало припадков и эпилептогенез, позволяя разрабатывать целенаправленную профилактическую терапию. В настоящее время не существует валидированных электрофизиологических биомаркеров для ПТЭ; однако экспериментальные исследования ЭЭГ с использованием латеральных FPI и CCI у грызунов выявили потенциальных кандидатов, включая патологические



высокочастотные колебания (HFO), сокращение продолжительности веретена сна, изменения в тета-колебаниях, доминирующую частоту на III стадии сна с быстрым движением глаз и эпилептиформные всплески / разряды, предшествующие началу припадка.

HFOs обычно классифицируются на пульсации (80-250 Гц) и быстрые пульсации (250-500 Гц) и, как полагают, являются естественным явлением, участвующим как в физиологических, так и в патологических процессах (Zijlmans et al., 2012). Хотя физиологические и патологические HFOs невозможно дифференцировать только по спектральной частоте, повышенные ритмические паттерны и мощность HFOs коррелируют с эпилептическими очагами (Jirsch et al., 2006; Staba, 2012). Первые исследователи HFOs задавались вопросом, можно ли оценить HFOs с помощью стандартных инвазивных макроэлектродов, но недавние сообщения показали, что HFOs можно выявлять в течение длительных периодов времени с помощью широкого спектра методов, включая стандартизированную ЭЭГ кожи головы (Andrade-Valenca et al., 2011).[1],[2],[3],[7].

3) Молекулярные биомаркеры:

Маркеры биологической жидкости полезны для определения тяжести ЧМТ и играют решающую роль в мониторинге прогрессирования заболевания и клинического прогноза (Sharma and Laskowitz, 2012). Молекулярные биомаркеры относятся к неизображающим факторам, которые обладают биофизическими свойствами, позволяющими проводить измерения в биологических образцах, таких как кровь, плазма, спинномозговая жидкость (ликвор), слюна или биопсия. Маркеры циркулирующей биожидкости, такие как микроРНК (miRNAs), белки, внеклеточные везикулы и цитокины, широко изучались как при ЧМТ, так и при эпилепсии (см. Обзоры Engel et al., 2013; Agoston et al., 2017), но лишь немногие исследования объединили свои усилия для идентификации биомаркеров эпилептогенеза и ПТЭ. Кроме того, существует мало доказательств того, что биомаркеры ЧМТ совпадают с биомаркерами эпилептогенеза; поэтому в этом подразделе будут кратко рассмотрены молекулярные биомаркеры ЧМТ, которые были указаны в качестве потенциальных факторов риска развития судорог.

Тяжелая и проникающая ЧМТ представляет самый высокий риск развития ПТЭ из-за степени повреждения тканей, кровотечения, воспаления и перелома костей. Эти процессы вызывают постепенное повышение циркулирующих уровней воспалительных химио- и цитокинов, регуляторов и костных морфогенных белков, обеспечивая молекулярную основу для классификации тяжести повреждения (Heggeness et al., 2017). Отложение костных частиц и других инородных тел в паренхиме головного мозга является одним из наиболее важных факторов риска развития судорог после ЧМТ (Салазар и Графман, 2015). Аналогичным образом, повышенные уровни клаудина-5, VEGF, окклюдина, аквапорина-4 и фактора Виллебранда в сыворотке крови и / или ликворе могут указывать на нарушение ГЭБ и / или повреждение сосудов (Croll et al., 2004; De Oliveira et al., 2007; Jiao et al., 2011; Thrane et al., 2011; Ahmed et al др., 2015). [1], [2],[7].

Фармакологические вмешательства при посттравматической эпилепсии:

1) Противосудорожные препараты:

Противоэпилептические препараты, недавно переименованные в противосудорожные, являются основой контроля ранних и поздних приступов, независимо от источника таких приступов. Более трех десятков ASM, включая первое, второе и третье или последнее поколение, были тщательно протестированы против посттравматических припадков (Reddy, 2020). Возможно, наиболее доступными экспериментами по ПТЭ являются те, которые оценивают влияние клинически доступных ASM на благоприятное воздействие на модификацию заболевания или результаты выздоровления. Ранние исследования с положительными, но неконтролируемыми результатами привели к широкому использованию фенobarбитала и / или фенитоина для профилактики немедленных и долгосрочных посттравматических припадков. В одном опросе, проведенном в 1973 году, сообщалось, что более 60% клиницистов поддерживают немедленную фармакологическую профилактику травм головы, при этом 40,3% респондентов назначают лечение в течение 1 или более лет



после травмы (Rapport II и Penry, 1973). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что лечение ранних приступов не влияет на частоту развития ПТЭ (Agrawal et al., 2006). В клинических условиях карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и вальпроат не смогли предотвратить долговременную ПТЭ после травмы головы (Темкин, 2009). В недавнем клиническом исследовании Nazama et al. (2018) оценили пользу леветирацетама после травмы головы. В исследовании приняли участие 403 пациента, 227 из которых получали леветирацетам для ранней профилактики посттравматических припадков. Хотя у пациентов, получавших лечение леветирацетамом, наблюдалась тенденция к снижению частоты приступов, эта тенденция никогда не достигала статистической значимости. Эти ASM показали успешный контроль приступов при других эпилептических расстройствах, но мало влияют на предотвращение или модификацию эпилептогенеза.[7],

2) Разрушение мишени рапамицинового пути у млекопитающих:

Как обсуждалось выше, сигнальный путь mTOR участвует в регуляции множества клеточных функций, которые способствуют эпилептогенезу. Текущая гипотеза такова, что передача сигналов mTOR гиперактивируется после ЧМТ и запускает множество нижестоящих механизмов ПТЭ. Несколько исследований ингибирования mTOR продемонстрировали благоприятный эффект рапамицина, ингибитора mTOR, при лечении эпилептических расстройств и улучшении результатов восстановления после ЧМТ.

В рамках моделей РТЕ три исследования показали снижение частоты приступов или их продолжительности после ССИ у мышей (Guo et al., 2013; Butler et al., 2015; Butler et al., 2016). Guo et al. (2013) наблюдали значительное снижение частоты приступов, снизившееся с 50% до 13% у получавших лечение мышей по сравнению с необработанными. Также было отмечено, что когда у мышей, получавших рапамицин, действительно наблюдались судороги, поведенческий компонент был уменьшен, что позволяет предположить, что интенсивность судорог также снижалась за счет ингибирования mTOR. Butler et al. (2015) сообщили о тенденции к снижению частоты приступов при непрерывном лечении рапамицином, но указали, что ингибирования mTOR недостаточно для предотвращения эпилептогенеза после ССИ. Кроме того, последующее исследование подтвердило, что лечение рапамицином может изменять синаптические и тонизирующие токи, опосредуемые рецепторами ГАМКА, что указывает на другой механизм противоэпилептогенных свойств (Butler et al., 2016).[1],[7].

Как и в отчетах об эпилептическом статусе, прием рапамицина приводил к снижению нейродегенерации и ослаблению прорастания мшистых волокон. К сожалению, положительное действие рапамицина, по-видимому, прекращается после прекращения приема препарата как в клинических испытаниях на животных, так и в клинических исследованиях (Buckmaster et al., 2009). Пожизненное лечение ингибиторами mTOR сомнительно, учитывая известные побочные эффекты, такие как иммуносупрессия, риск когнитивных нарушений и негативное влияние на нормальный рост и развитие у детей или подростков (Bissler et al., 2008).

3) Гипотермия:

Фокальное охлаждение может быть широко нейропротекторным средством и подавляло судороги на животных моделях, что свидетельствует о том, что терапевтическую гипотермию следует исследовать в контексте ПТЭ. Слепые рандомизированные исследования FPI показали, что постепенное охлаждение до 2 ° C значительно снижало частоту и продолжительность припадков у крыс. Прекращение иктальной активности продолжалось до 10 недель после окончания лечения гипотермией (D'Ambrosio et al., 2013). В другом исследовании сообщалось о снижении судорожного порога при приеме химических судорожных средств и уменьшении прорастания мшистых волокон при лечении гипотермией, но не проявлялось нейропротекторного эффекта на потерю клеток (Atkins et al., 2010). Гипотермия, по-видимому, безопасна с небольшим количеством негативных последствий; однако необходимы дополнительные исследования для оптимизации лечения и определения его клинической ценности.[2],[3],[4],[7].



Выводы: Травма головы является ведущей причиной приобретенной эпилепсии. Эпилептогенность, возникающая после ЧМТ, представляет собой сложное хроническое сетевое заболевание с повышенной возбудимостью и нейронными связями для гиперсинхронизации. Примерно у 35-40% людей с ПТЭ начало наступает в течение шести месяцев; у 50% - в течение одного года; и почти у 80% - в течение двух лет после травмы головного мозга. Латентность ПТЭ сильно варьируется и может наблюдаться даже через 15 лет после травмы головы. Задержка в развитии ССО представляет собой серьезную проблему для клинических и доклинических исследований. Однако такой латентный период представляет исключительную возможность для терапевтических вмешательств. В настоящее время вновь уделяется особое внимание выявлению как клеточных, так и молекулярных путей, посредством которых приступы управляются ЧМТ. Клинический прогноз с помощью контролируемых исследований имеет важное значение. Лечение ЧМТ и профилактика ПТЭ - сложная задача. Разнородные категории повреждений, различия в патологических реакциях, дифференциальная диагностика эпилептических припадков с психогенными неэпилептическими припадками и трудности с проведением клинических и доклинических исследований делают эту задачу еще более сложной. Важнейшей целью исследований эпилепсии является выявление терапевтических средств, которые могут предотвратить, прервать или обратить вспять эпилептогенный процесс (Клоссен и Редди, 2017). В идеале терапевтические стратегии должны также уменьшать сопутствующие заболевания, связанные с ПТЭ, и тем самым способствовать улучшению качества жизни, включая социальные возможности и возможности трудоустройства. Как обсуждалось в этом обзоре, такое вмешательство еще предстоит определить; однако за последнее десятилетие были получены многообещающие данные, демонстрирующие модифицирующее заболевание, противовоспалительное и нейропротекторное действие отдельных тестируемых соединений, что позволяет предположить, что эта цель не является нереалистичной. В целом, существует большая потребность в оптимизации доклинических и клинических исследований для предотвращения ПТЭ после ЧМТ. Для оптимизации и достижения этой важнейшей цели существует множество проблем и критических пробелов в знаниях, которые необходимо устранить, включая: (а) набор новых команд с междисциплинарным опытом для изучения ЧМТ / ПТЭ и их сопутствующих заболеваний; (б) оптимизацию доклинических моделей и маркеров, чтобы уменьшить повторение попыток и повысить прогностическую ценность экспериментальных моделей для клиники; (в) выявление клеточных и молекулярных патологических сигналов и реорганизацию сетей в областях мозга, связанных с ПТЭ; (д) определить точные латентные периоды и достоверные биомаркеры для лонгитюдного мониторинга терапевтических стратегий профилактики ПТЭ; и (е) определить наиболее перспективные стратегии доклинической и клинической разработки методов лечения для профилактики ПТЭ и сопутствующих заболеваний. Поэтому будущие исследовательские усилия должны быть направлены на заполнение этих пробелов, чтобы открыть новые рубежи в области терапии ПТЭ.

Список литературы:

1. Б Аббаси и Гольденгольц С.Д. Приложения машинного обучения при эпилепсии. Эпилепсия 60:2037–2047. (2019)
2. P.A. Abdelmalik, DW Бурман, Джей Трейси, Дж Джалло и Rincon F (2016) Острая травматическая коагулопатия , сопровождающая изолированную черепно-мозговую травму, связана с худшими долгосрочными функциональными и когнитивными исходами. Neurocrit Care 24:361-370.
3. А. Абдуллахи, С Амини-Ник и Jeschke MG (2014) Модели на животных в исследованиях ожогов. Cell Mol Life Sci 71:3241–3255.
4. Б.О. Адейемо, Дж.. Бидерман, Р. Зафонте, Е. Kagan, Ти Джей Спенсер, М. Uchida, Т Кенуорти, А.Е. Спенсер и Faraone SV Легкая черепно-мозговая травма и СДВГ: систематический обзор литературы и мета-анализ. J Atten Disord 18:576.2014-584c.



5. Д.В. Агостон, А Shutes-David, и Пескинд ЭР (2017) Биомаркеры черепно -мозговой травмы в биожидкостях. Brain Inj 31:1195–1203.

6. Д.В. Агостон, Р. Винк, А Helmy, М. Рислинг, Д. Нельсон, Принс М. Как перевести время: временные аспекты патобиологических процессов у грызунов и человека при черепно-мозговой травме. J Нейротравма 36:1724–1737. (2019)

7. Посттравматическая эпилепсия и сопутствующие заболевания: усовершенствованные модели, молекулярные механизмы, биомаркеры и новые терапевтические вмешательства .Виктория М. Голуб и Дудипала Самба Редди Чарльз Франс, Фармакологические обзоры апрель 2022, 74 (2) 387-438; DOI: <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000375>

