

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Собирова Донохон Саидаскархановна¹,

Рахимбаева Гулнара Саттаровна²

¹Врач клиники 7-й городской больницы., PhD.

¹Заведующий кафедрой
неврологии и психологии

Ташкентского медицинского университета, д.м.н. профессор

Резюме: В статье представлен обзор на современный взгляд на патогенез постинсультной эпилепсии. Проанализированы данные о роли дисфункции гематоэнцефалического барьера, нейротрофических факторов, нейронспецифической енолазы, васкулоэндотелиального фактора роста VEGF, а также описаны другие механизмы, вызывающие развитие эпилептических припадков после инсульта.

Ключевые слова: постинсультная эпилепсия, патогенез, нейронспецифическая енолаза, васкулоэндотелиальный фактор роста.

Введение. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), особенно геморрагический и ишемический инсульты (ИИ), являются наиболее частой причиной появления судорог и эпилепсии у лиц пожилого возраста. Постинсультная эпилепсия (ПИЭ), являясь одной из форм приобретенной структурной эпилепсии и одним из осложнений инсульта, приводит к ухудшению качества жизни, повышению смертности и увеличению расходов на здравоохранение [18. Liang M.].

Инсульт занимает второе место среди наиболее распространенных причин смертности и является главной причиной инвалидизации в мире. Несмотря на то, что последние достижения в терапии острого инсульта улучшили продолжительность жизни, наблюдается последовательный рост распространенности эпилепсии, связанной с инсультом [4. Григолашвили М.А.].

По данным ВОЗ (2022) [1], число больных с эпилепсией составляет около 50-65 млн. человек. В 25-30% случаев течение эпилепсии является резистентным к фармакотерапии. Частота развития эпилептических приступов у пациентов, перенесших инсульт, колеблется от 3-6 до 12%.

По результатам масштабного мета-анализа, проведенного J.Z. Wang et al. (2017), средняя частота развития ПИЭ у больных, перенесших инсульт, составила 5,7% [26. Wang J.Z.]. M.Y. Xu (2018) установил два пика развития эпилептических приступов после ишемического инсульта (ИИ): в течение 1-х суток (ранние приступы) и в период от 6 месяцев до 1 года (поздние приступы) [27. Xu M.Y.]. По данным M. Liang et al. (2021), в 30% случаев эпилептические приступы после инсульта впервые диагностируются у пациентов старше 60 лет [18. Liang M.].

В настоящее время ранняя диагностика, дифференциальная диагностика и тактика лечения эпилепсии после инсульта вызывает много вопросов [9. Собинова Д.С.]. Несмотря на существующие мнения о наличии противопоказаний к применению ноотропов и препаратов метаболического ряда у больных эпилепсией, при некоторых этиологических вариантах эпилепсии, в частности при ПИЭ, применение средств метаболического действия в сочетании с противосудорожными препаратами может быть вполне оправданным. Неправильная постановка диагноза и лечение ПИЭ существенно влияет на тяжесть заболевания, продолжительность и качество жизни больных, что представляет актуальность исследования.

Цель исследования: провести систематический обзор литературы по патогенезу постинсультной эпилепсии, роли дисфункции гематоэнцефалического барьера, нейротрофических факторов, нейронспецифической енолазы, васкулоэндотелиального фактора роста VEGF.

Основная часть. Механизм развития ПИЭ изучен недостаточно. В исследовательских работах ученых различных стран [2. Аль-Сахли О.А.] приводятся некоторые факторы риска, которые связаны с высокой частотой

ПИЭ. В частности, у этих больных наблюдались обширный инфаркт мозга, острая спутанность сознания или поражение коры головного мозга.

Из-за отсутствия объективных маркеров заболевания, которые определяются при лабораторном исследовании, на протяжении многих лет диагностика эпилепсии и предикция появления судорог вызывает трудности. При эпилепсии происходит гибель нейронов, в результате выхода нейрон-специфических энзимов и изоферментов из поврежденных клеток мозга во внеклеточную среду, что способствует повышению их концентрации. По уровню этих лабораторных маркеров можно косвенно судить о глубине структурно-функциональных нарушений в центральной нервной системе (ЦНС) [13. Galovic M.].

Большинство доступных исследований согласно с тем, что клеточный ионный дисбаланс и эксайтотоксические нейротрансмиттеры являются основной причиной появления раннего приступа, в то время как поздний приступ связан с образованием глиального рубца, что приводит к повышенной возбудимости нервной клетки. Нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и ишемия-гипоксия тканей головного мозга могут привести к дисфункции ионного насоса. Повышение концентрации внутриклеточных ионов кальция, натрия и внеклеточных ионов калия вызывает повышенную нервную возбудимость и снижает судорожный порог. Ишемическое повреждение вызывает активацию астроцитов и микроглии, что увеличивает выработку медиаторов воспаления, включая фактор некроза опухоли $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 и IL-6 [23. Ogaki A.]. Различные воспалительные маркеры нервной системы могут повышать возбудимость нейронов и индуцировать судороги. В то же время, повторяющиеся приступы могут вызвать воспалительную реакцию, которая, в свою очередь, стимулирует выработку воспалительных факторов [18. Liang M.].

Из-за высокой скорости метаболизма и потребности в кислороде нейроны очень чувствительны к гипоксии по сравнению с другими типами клеток. В процессе нейрональной ишемии в острой стадии из-за эксайтотоксичности

отмечается снижение порога деполяризации, вторичной по отношению к повышению уровня глутамата. Вместе с тем, увеличение внутриклеточного содержания ионов кальция и натрия из-за нарушения функции ионных насосов приводит к цитотоксическому отеку, развивающемуся в результате острой метаболической дисфункции. Особенно чувствительны к гипоксии пирамидные нейроны в слоях коры (преимущественно 3, 5 и 6), которые генерируют постсинаптические возбуждающие и тормозные потенциалы, завершающиеся измеримым электрическим сигналом на скальпе. Гиппокамп также является эпилептогенной зоной, особенно чувствительной к ишемическим повреждениям в условиях глобальной гипоперфузии и может явиться причиной ЭС [8. Рахимбаева Г.С.].

Дисбаланс нейротрансмиттеров является важной причиной судорог. Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером в ЦНС, тогда как ГАМК является основным тормозным медиатором, который уравнивает возбуждающее действие глутамата. С одной стороны, декарбоксилаза глутаминовой кислоты может превращать глутаминовую кислоту в γ -аминомасляную кислоту, в то время как γ -аминомасляная кислота может быть преобразована в α -кетосукцинат с помощью трансаминазы **γ -аминомасляной кислоты**. Это приводит к возникновению ПИЭ, когда инсульт приводит к дисбалансу указанных выше циркуляторных метаболических путей. Высокий уровень глутамата в острой фазе инсульта является биомаркером постинсультных судорог [5. Маджидова Ё.Н.].

С тех пор, как в экспериментах на животных был обнаружен первый ген, связанный с припадками, было подтверждено, что более 500 генов и локусов способствует появлению эпилепсии. Насколько нам известно, примерно 30% синдромов эпилепсии связаны с генетическими факторами, некоторые из которых были идентифицированы как причинно-связанные с ПИЭ, например, ALDH2 rs671, TRPM6, система CD40/ CD40 L [20. Matsumoto A.].

Нейропротеиновый биомаркер S100B представляет собой белок, связывающий Ca^{2+} , который экспрессируется, главным образом, в головном мозге астроцитами и участвует в передаче сигналов, воспалительных реакциях и восстановлении нейронов и глиальных клеток после повреждения ЦНС. Ранее проведенные исследования подчеркивали важность S100B не только как наиболее полезного биомаркера повреждения глиальных клеток и дисфункции ЦНС, но и как инструмента для диагностики и прогнозирования эпилептических припадков [7. Рахимбаева Г.С.].

Hsc70 белок теплового шока 70 кДа-8 является членом семейства белков теплового шока 70 (Hsc70), который является потенциальным предиктором ПИЭ. Ретроспективное исследование 14 серологических показателей крови у 1115 больных, перенесших инсульт, показало, что уровни белков теплового шока у больных с ПИЭ были выше, чем у лиц без приступов и в контрольной группе [12. Galovic M.].

Особое внимание уделяется нейротрофическим факторам. Фактор некроза опухоли (Tumor necrosis factor – TNF) имеет несколько подтипов, среди которых TNF- α наиболее сильно коррелирует с эпилепсией. Вне ЦНС TNF- α не доступен для внутричерепных тканей головного мозга. Однако он не только стимулирует глиальные клетки к избыточной секреции TNF- α , но также стимулирует перенос периферических воспалительных цитокинов из крови в головной мозг при нарушении целостности ГЭБ. Высокий уровень TNF, связанный с воспалительной реакцией после инсульта, является важной причиной ПИЭ [18. Liang M.].

Исследование нейрон-специфического белка нейрон-специфической енолазы (NSE, NESE) стало перспективным направлением в нейроиммунологии для диагностики различных нейродеструктивных заболеваний ЦНС, в том числе эпилепсии. NSE относится к внутриклеточным энзимам ЦНС и является изоформой фермента енолазы, необходимого для осуществления гликолиза. В настоящее время NSE рассматривается как один из наиболее специфичных

маркеров повреждения нейронов и служит индикатором для выявления степени дифференцированности ЦНС (NSE обнаруживается на относительно поздних стадиях нейрональной дифференцировки, с началом синаптогенеза, т.е. после 22-й недели беременности). Это специфический сывороточный маркер нейроэндокринных опухолей и разрушения нервной ткани [7. Рахимбаева Г.С.]. При различных патологиях, в том числе при ишемическом повреждении и травме мозга, эпилепсии, субарахноидальном кровоизлиянии, его уровень в сыворотке крови увеличивается в несколько раз и является неблагоприятным прогностическим фактором неврологического дефицита [3. Ведунова М.В.]. В работах Рахимбаевой Г.С., Рашидовой Н.С. (2011) сравнительный анализ содержания NSE в сыворотке крови пациентов с посттравматической и сосудистой эпилепсией, показал относительно повышенный уровень NSE при посттравматической эпилепсии по сравнению с сосудистой формой заболевания. Наиболее высокое содержание NSE наблюдалось у больных с относительно высокой частотой припадков и чаще у молодых лиц [7. Рахимбаева Г.С.].

Эпилепсия, являясь хроническим неврологическим заболеванием, обычно вызывается чрезмерной активностью нейронов, которая является основной мишенью используемых в настоящее время антиэпилептических препаратов (АЭП). Однако до 30% пациентов с эпилепсией демонстрируют лекарственную устойчивость (фармакорезистентность) к доступным в настоящее время АЭП, что позволяет предположить, что эпилепсию следует приписывать не только нейрональным клеткам, но и другим клеткам мозга, таким как глиальные и сосудистые клетки.

Примерно 20 лет назад была предложена концепция сосудисто-нервной или нейроглиально-сосудистой единицы (NVU) [14. [Harder D.R.](#)], согласно которой активность нейронов регулируется не только самими нейронами, но и другими клетками, окружающими кровеносные сосуды, включая глиальные клетки, перициты, гладкомышечные (SMCS) и эндотелиальные клетки (ECS). Глиальные клетки, особенно астроциты, обеспечивают лактат и кислород для поддержания

здоровья нейронов. Перициты имеют актин–миозиновую систему, которая связана с сокращением клеток, что позволяет регулировать диаметр сосудов и изменения кровотока, которые могут влиять на активность нейронов. Эндотелиальные клетки вырабатывают вазоактивные факторы для регулирования диаметра сосудов, что, возможно, приводит к изменениям активности нейронов [22. Muoio V.]. Эти изменения в микроокружении мозга в совокупности могут влиять на активность нейронов и функцию мозга.

Астроциты, перициты и эндотелиальные клетки, в частности, составляют ГЭБ, который жестко регулирует обмен веществ между паренхимой мозга и циркулирующей кровью. Было высказано предположение, что дисфункция ГЭБ, особенно его проницаемость, усугубляет прогрессирование эпилепсии, и наоборот, что эпилептические припадки вызывают проницаемость барьера [24. Rigau V.]. Кроме того, несколько исследований показали, что дисфункция ГЭБ является одной из основных причин лекарственной устойчивости при эпилепсии. Дисфункция ГЭБ была обнаружена как в мозге пациентов с эпилепсией, так и в соответствующих моделях на животных. Сообщалось, что в мозге с эпилептическим статусом была обнаружена утечка альбумина, окружающая все сосуды в гиппокампе и коре головного мозга [25. van Vliet E.A.]. Проницаемость ГЭБ приводит к поступлению альбумина из плазмы в паренхиму головного мозга. Альбумин снижает концентрации несвязывающих АЭП [19. Marchi N.], вероятно, снижая эффективность лечения с точки зрения фармакокинетики.

Одним из замечательных механизмов, связывающих индукцию эпилептических припадков, является отложение гемосидерина [16. Leone M.A.], пигмента из гемоглобина, включающего железо, выделяемого из соединений эндотелиальных клеток. Он редко откладывается в здоровом мозге. Вокруг отложений гемосидерина часто развивается глиоз, который может способствовать эпилептогенезу. Итак, возможно, что кровоизлияния, связанные с сосудистыми аномалиями (артериовенозные (АВМ) и церебральные кавернозные мальформации (ЦКМ)), индуцируют отложение гемосидерина,

который включает железо, а железо может в значительной степени способствовать формированию фокальной эпилепсии [28. Zhang Z.].

Было высказано предположение, что такие молекулы, как матриксная металлопротеиназа (ММП), вызывает дисфункцию ГЭБ в мозге больного с эпилепсией. Известно, что ММП расщепляет внеклеточный матрикс и разрушает белки плотных соединений [10. Скальный А.В.]. В коре головного мозга и гиппокампе пациентов с фармакорезистентной эпилепсией из-за фокальной кортикальной дисплазии повышался уровень ММП [15. Hollborn M.]. В частности, наблюдалось заметное усиление регуляции ММП-9, одного из представителей семейства ММП, который экспрессируется в капиллярах головного мозга. В мозге крыс с ЭС, индуцированным пилокарпином, усиленное высвобождение глутамата нейронами повышало уровень ММП, приводя к дисфункции ГЭБ [11. Åberg N.D.].

Васкулоэндотелиальный фактора роста VEGF – еще одна молекула, связанная с дисфункцией ГЭБ в головном мозге [11. Åberg N.D.]. Введение VEGF вызывало сверхпроницаемость ГЭБ у грызунов, и была выявлена положительная корреляция между проницаемостью ГЭБ, вызванной VEGF, и повышенной активностью ММП-9 в ишемизированном мозге [23. Ogaki A.].

В основе формирования и прогрессирования таких сосудистых пороков, как артериовенозная мальформация (АВМ), лежит локальная сверхэкспрессия VEGF. При АВМ гиперэкспрессия VEGF обнаруживается в астроцитах, нейронах и эндотелиальных клетках; следовательно, возможно, что эти клетки секретируют VEGF для поддержки ангиогенеза и формирования АВМ [17. Li P.], хотя прямые доказательства, подтверждающие эту гипотезу, отсутствуют.

АВМ являются одними из основных сосудистых мальформаций, обнаруживаемых в мозге больного с эпилепсией. В нормальной сосудистой сети артерии и вены соединены капиллярами. При АВМ есть некоторые области, в которых артерии и вены не соединены капиллярами, а вместо этого напрямую соединены кровеносными опухольями, называемыми очагами. В астроцитах,

нейронах и эндотелиальных клетках вокруг очагов и в них экспрессия VEGF повышена [23. Ogaki A.].

Ангиогенез, процесс образования новых сосудов из ранее существовавших сосудов, может наблюдаться как при физиологических, т.е. при развитии, так и при патологических состояниях [6. Расулова Х.А.]. Плотность сосудов в гиппокампе у пациентов с эпилепсией была примерно в два раза выше, чем в гиппокампе у неэпилептических контрольных групп [24. Rigau V.].

Дисфункция ГЭБ может быть как причиной, так и последствием эпилепсии. Дисфункция ГЭБ вызывает утечку альбумина и резистентность к АЭП. VEGF индуцирует повышение уровня ММП в эндотелиальных клетках, что приводит к проницаемости ГЭБ. Альбумин, просачивающийся из кровотока, связывает АЭП и способствует фармакорезистентности [23. Ogaki A.].

Ангиогенез в мозге эпилептика коррелирует с дисфункцией ГЭБ, связанной с VEGF. Новые сосуды прорастают из ранее существовавших. Сверхэкспрессия ММП в эндотелиальных клетках может индуцировать повышение уровней передачи сигналов VEGF / VEGFR и ангиогенез [23. Ogaki A.]. МРНК VEGF и VEGFR2 активируются, а ZO-1, который является белком, связанным с плотным соединением, снижается в культурах срезов, обработанных каиновой кислотой. Лечение антителами против VEGF ослабляло увеличение плотности сосудов и числа сосудистых ветвей, а также снижение экспрессии ZO-1. Было также обнаружено, что передача сигналов VEGF/ VEGFR2, вероятно, индуцирует ангиогенез и дисфункцию ГЭБ через протоонкоген-тирозинкиназный путь Src [21. Morin-Brureau M.].

Эндотелиальные клетки экспрессируют VEGFR, и в нескольких источниках высказано предположение, что ММП активирует сигнальный путь VEGF/VEGFR в ангиогенезе при патологических состояниях [15. Hollborn M]. Однако вопрос о том, способствуют ли эти системы ангиогенезу в мозге эпилептика и каким образом, еще предстоит изучить.

Заключение

Таким образом, анализ доступных литературных источников показал, что большинство исследований, посвященных постинсультной эпилепсии, освещают проблему ее эпидемиологии, клинических особенностей, диагностики и лечения. Причиной развития симптоматической (структурной) эпилепсии у больных, перенесших инсульт, являются морфоструктурные изменения мозга, вызванные острой церебральной сосудистой катастрофой.

Вместе с тем, основные предикторы и маркеры развития постинсультных припадков, их роль в патогенезе заболевания и влияние на его исход остаются до конца не изученными. Остается неясным, имеется ли синергизм и каким образом VEGF-индуцированная дисфункция ГЭБ и повышенная активность NSE, ММП влияют на мозг больного с эпилепсией, что требует дальнейших исследований. Использование этих маркеров в качестве сигналов повреждения мозга при эпилепсии может повысить точность диагностики и прогнозирования исхода эпилепсий различной этиологии, в том числе сосудистой.

References

1. Rakhimbaeva G.S., Sobirova D.S. Clinical and neuroimmunological correlations in post-stroke epilepsy illustrated by analyzing serum neuron-specific enolase and vascular endothelial growth factor. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2024;16(4):316-326. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.205>
2. Аль-Сахли У.А.М., Тибекина Л.М., Субботина О.П., Флуд В.В. Постинсультные эпилептические приступы: факторы риска, клиническая картина, принципы диагностики и лечения // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. - 2023; - № 15 (2). – С. 148–159.
3. Ведунова М.В., Терентьева К.А., Щелчкова Н.А., Косарева М.А., Мищенко Т.А., Халецкая О.В., Мухина И.В. Диагностическое значение определения концентрации нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы в крови новорожденных с нарушениями ЦНС // *Современные технологии в медицине*. – 2015. – Т.7, №2. <http://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2015/2/1138/html>

4. Григолашвили М.А., Жуанышева Э.М.. Факторы риска развития постинсультной эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2021. – Т. 121. № 8-2. – С. 35-40.
5. Маджидова Ё.Н., Рахимбаева Г.С., Азизова Р.Б. Нейроиммунопатогенетические механизмы эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. - № 6 (1). – С. 15.
6. Расулова Х.А. Ангиогенез в норме и патологии. Роль эндотелиального фактора роста сосудов // Неврология. – Ташкент, 2016. – №3. – С. 47-49.
7. Рахимбаева Г.С., Рашидова Н.С. Нейрон-специфическая енолаза в сыворотке крови как диагностический маркер эпилепсии // Междунар. неврол. журн. – 2011. – №2. – С. 123-128.
8. Рахимбаева Г.С., Туйчибаева Н.М. Роль ЭЭГ видео-полисомнографии у пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии // Тиббиётда янги кун. – 2019. – №2 (26). – С. 257-260.
9. Собирова Д.С., Рахимбаева Г.С., Ким И.Г. Вопросы эпидемиологии, клинического течения и терапии постинсультной эпилепсии // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2023. – Т. 4, №2. – С. 52-55.
10. Скальный А.В., Мазилина А.Н. Фактор роста эндотелия сосудов VEGF и металлолигандный гомеостаз в патогенезе ишемического инсульта // Журнал неврологии и психологии имени С.С. Корсакова. – 2021;121(8-2):30-34. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108230>
11. Åberg ND, Wall A, Anger O, Jood K, Andreasson U, Blennow K, Zetterberg H, Isgaard J, Jern C, Svensson J. Circulating levels of vascular endothelial growth factor and post-stroke long-term functional outcome. Acta Neurol Scand. 2020 May;141(5):405-414. doi: 10.1111/ane.13219. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31919840.
12. Galovic M., Döhler N., Erdélyi-Canavese B., et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. Lancet Neurol. 2018; 17 (3): 143–52.

13. Galovic M., Ferreira-Atuesta C., Abaira L., Döhler N., Sinka L., Brigo F., Bentes C., Zelano J., Koepp M.J. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. Published online 2021 Feb 23. doi: 10.1007/s40266-021-00837-7
14. Harder D.R., Zhang C., Gebremedhin D. Astrocytes function in matching blood flow to metabolic activity // *News Physiol. Sci.* 2002. 17, 27–31. doi:10.1152/physiologyonline.2002.17.1.27
15. Hollborn M., Stathopoulos C., Steffen A., Wiedemann P., Kohen L., Bringmann, A. Positive feedback regulation between MMP-9 and VEGF in human RPE cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2007. - 48, 4360–4367. doi:10.1167/iovs.06-1234
16. Leone M.A., Ivashynka A.V., Tonini M.C., Bogliun G., Montano V., Ravetti C. et al. Risk factors for a first epileptic seizure symptomatic of brain tumour or brain vascular malformation. A case control study // *Swiss Med. Wkly* – 2011. - 141, w13155. doi:10.4414/smw.2011.13155
17. Li P., Zhang L., Chen D., Zeng M., Chen F. Focal neurons: another source of vascular endothelial growth factor in brain arteriovenous malformation tissues? // *Neurol. Res.* – 2018. - 40, 122–129. doi:10.1080/01616412.2017.1405574
18. Liang M., Zhang L., Geng Z. Advances in the Development of Biomarkers for Poststroke Epilepsy // **BioMed Research International**, 2021.
19. Marchi N., Lerner-Natoli M. Cerebrovascular remodeling and epilepsy // *Neuroscientist.* – 2013. - 19, 304–312. doi: 10.1177/1073858412462747
20. Matsumoto A., Nakashima C., Kimura S., Sueoka E., Aragane N. ALDH2 polymorphism rs671 is a predictor of PD-1/PD-L1 inhibitor efficacy against thoracic malignancies. *BMC Cancer*. 2021 May 22;21(1):584. doi: 10.1186/s12885-021-08329-y. PMID: 34022841; PMCID: PMC8140463.
21. Morin-Brureau M., Rigau V., Lerner-Natoli M. Why and how to target angiogenesis in focal epilepsies // *Epilepsia.* – 2012. - 53 Suppl 6, 64–68. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03705.x

22. Muoio V., Persson P.B., Sendeski M.M. The neurovascular unit - concept review // *Acta Physiol. (Oxf)*. – 2014 - 210, 790–798. doi:10.1111/apha.12250
23. Ogaki A., Ikegaya Y., Koyama R. Vascular Abnormalities and the Role of Vascular Endothelial Growth Factor in the Epileptic Brain // *Front. Pharmacol.* 2020. - 11:20. doi: 10.3389/fphar.2020.00020
24. Rigau V., Morin M., Rousset M.C., de Bock F., Lebrun A., Coubes P. et al. Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy // *Brain*. – 2007. - 130, 1942–1956. doi:10.1093/brain/awm118
25. van Vliet E.A., Otte W.M., Wadman W.J., Aronica E., Kooij G., de Vries H. E. et al. Blood-brain barrier leakage after status epilepticus in rapamycin-treated rats II: Potential mechanisms // *Epilepsia*. – 2016. – 57, 70–78. doi:10.1111/epi.13245
26. Wang J.Z., Vyas M.V., Saposnik G., Burneo J.G. Incidence and management of seizures after ischemic stroke // *Neurology*. 2017; 89 (12): 1220–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004407>.
27. Xu M.Y. Poststroke seizure: optimising its management // *Stroke Vasc Neurol*. 2018 Dec 9;4(1):48-56. doi: 10.1136/svn-2018-000175. PMID: 31105979; PMCID: PMC6475084.
28. Zhang Z., Liao W., Bernhardt B., Wang Z., Sun K., Yang F. et al. Brain iron redistribution in mesial temporal lobe epilepsy: a susceptibility-weighted magnetic resonance imaging study // *BMC Neurosci*. – 2014. - 15, 117. doi:10.1186/s12868-014-0117-3