

Эпилептогенез и нейровоспаление

П.Л. Соколов, А.И. Крапивкин

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, Москва, Россия

Epileptogenesis and neuroinflammation

P.L. Sokolov, A.I. Krapivkin

Voino-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia

Прогресс в терапии эпилепсии в последнее время определяется разработкой и применением новых противосудорожных средств, поиском новых альтернативных методов коррекции эпилептических приступов. Актуальной остается проблема фармакорезистентности. Представлен анализ информации о нейровоспалении как патофизиологическом феномене и его возможной роли в эпилептогенезе, а также перспективах воздействия на патологический процесс посредством влияния на элементы патогенеза. Приведены общие данные об эпилептогенезе, роли нейровоспаления в его формировании, об основных клеточных и гуморальных эффекторах нейровоспалительного процесса и перспективах формирования новых терапевтических подходов.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, эпилептогенез, воспаление, нейровоспаление.

Для цитирования: Соколов П.Л., Крапивкин А.И. Эпилептогенез и нейровоспаление. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(2): 5–11. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-5-11

Progress in the treatment of epilepsy in recent years has been determined mainly by the development and use of new anticonvulsants, as well as the search for new alternative methods for reducing epileptic seizures. The issue of pharmacoresistance remains relevant. This paper presents an analysis of information about neuroinflammation as a pathophysiological phenomenon, its possible role in epileptogenesis and the prospects for influencing the pathological process in epilepsy by influencing its elements. General data on epileptogenesis, the role of neuroinflammation in its formation and maintenance, the main cellular and humoral effectors of the neuroinflammatory process and the prospects for the development of new therapeutic approaches are presented.

Key words: children, epilepsy, epileptogenesis, inflammation, neuroinflammation.

For citation: Sokolov P.L., Krapivkin A.I. Epileptogenesis and neuroinflammation. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(2): 5–11 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-5-11

Актуальность поисков новых подходов к изучению патогенеза эпилепсии не вызывает сомнений ввиду высокой значимости эпилептологической проблематики для социума в целом, пациентов, страдающих эпилепсией, их близких и, конечно, научного и врачебного сообщества. Прогресс лечения в настоящее время определяется во многом успехами в разработке новых противоэпилептических средств. В остальном комплекс методов воздействия на патологический процесс остается неизменным: нейрохирургическое вмешательство, стимуляция блуждающего нерва, гормональная терапия, иммунотерапия и кетогенная диета. В такой ситуации существенно увеличиваются значение и возможность сформулировать новые идеи, гипотезы и предложения по поиску патогенетических факторов, которые в ряде случаев определяют эффективность терапев-

тического подхода. Настоящая работа посвящена анализу информации о роли нейровоспаления в эпилептогенезе и возможностях (имеющихся и гипотетических) воздействия на патологический процесс на основе этих знаний.

Патофизиологические основы эпилептогенеза и современные подходы к лечению эпилепсии

В основе формирования эпилептического приступа лежит сложный комплекс патофизиологических феноменов с изменением потенциала нейрональной мембраны, приводящих в условиях иррадиации к перевозбуждению различных структур головного мозга, клинически проявляющийся полиморфной симптоматикой. Пароксизмальные состояния могут быть одно- и многократными, отражать патологическое возбуждение нейронов при какой-либо мозговой катастрофе: экзо- или эндотоксической, травматической, ишемической, ликворно-гипертензионной. Повышенная деполяризация мембраны нервной клетки, будучи неспецифическим патологическим нейрофизиологическим феноменом, может наблюдаться в том числе в перифокальных зонах внутричерепных опухолей, ишемических или геморрагических очагов, зон патологического воспаления, абсцессах и пр. При электроэнцефа-

© Соколов П.Л., Крапивкин А.И., 2024

Адрес для корреспонденции: Соколов Павел Леонидович — д.м.н., вед. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-0625-1404
e-mail: nrc@nrcmed.ru

Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., дир. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-4653-9867
119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

лографии повышенная деполяризация мембраны может проявляться высокоамплитудными медленно-волновыми феноменами, к которым может присоединяться при нарастании гиперполяризации и спайковый (пиковый) компонент, который служит признаком «эпилептизации» структур головного мозга. В динамике развития эпилептического процесса можно выделить межиктальный (внеиктальный), «спокойный» период, когда не наблюдаются клинически значимые приступы, и иктальный (приступный) период, во время которого верифицируются предпосылки клинических проявлений судорожных приступов, вплоть до развития эпилептического статуса. Эпилептический приступ может быть купируемым, с быстрым ответом на введение противосудорожных средств, либо затяжным, когда такая реакция не выражена и требуется неоднократное введение противосудорожных препаратов вплоть до оказания помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Активность эпилептического процесса индивидуальна и может сопровождаться редкими или частыми пароксизмами, тяжелыми, длительными, с глубоким нарушением сознания или кратковременными. В некоторых случаях для контроля за приступами возможно применение монотерапии, иногда требуется применение большего числа противосудорожных препаратов вплоть до откровенной полипрагмазии как варианта терапии отчаяния. Крайним, прогностически неблагоприятным проявлением отсутствия эффекта от противосудорожных препаратов служит фармакорезистентность процесса, требующая особых подходов не только в лечении, но и в ведении пациента в целом. В таких случаях применяются различные нейрохирургические вмешательства, имплантация стимулятора блуждающего нерва, гормональная терапия, иммунотерапия и кетогенная диета.

Эффективные методы лечения резистентных форм эпилепсии сконцентрированы на решении определенных задач. Нейрохирургическое лечение применяется для удаления фрагмента ткани мозга, который служит постоянным генератором эпилептиформной активности. Стимуляция блуждающего нерва использует эффект рефлекторного угнетения гиперактивной коры, а кетогенная диета приводит к метаболическим сдвигам, снижающим общую интенсивность эпилептического процесса. Патологический процесс при эпилепсии предполагает наличие триггерного очага аномальной эпилептической активности, как правило, стойкой локализации (реже — мигрирующего). Причиной его существования могут быть самые разные патологические феномены, способствующие переходу группы нейронов в нестабильное состояние, такие как генетически детерминированная аномалия функции ионных каналов в нейрональной мембране или врожденные нарушения метаболизма нейрона. Зачастую в неста-

бильное состояние приходят нейроны в области частичного глиоза или на границе глиозного рубца, а также клетки в эктопических корковых очагах. В настоящее время уделяется большое внимание оценке роли в развитии эпилептогенеза такого биологического феномена, как воспаление.

Роль воспаления в эпилептогенезе

Воспаление — физиологическая реакция организма на «вредоносные» воздействия и раздражения, направленная на поддержание гомеостаза и защиту тканей от повреждений, в том числе с возможным последующим восстановлением. Особенность центральной нервной системы (ЦНС) состоит в возможности формирования «обособленного» механизма развития нейровоспалительной реакции при наличии собственного семейства иммунных клеток, возможности формирования воспалительной реакции с клетками периферической крови через посредство эндотелия, при наличии гематоэнцефалического барьера. Известно, что фебрильные судороги или иные пароксизмальные состояния способствуют возникновению проницаемости гематоэнцефалического барьера и возникновению в отдельных участках процессов воспаления, участвующих в формировании очагов эпилептической активности. Для понимания процессов можно выделить несколько векторов исследований: изучение влияния нейровоспалительных факторов на формирование судорожного приступа, на развитие эпилептического процесса в структурах головного мозга, определение чувствительности к противосудорожным препаратам и формирование фармакорезистентности.

Одним из первых «триггеров» изучения роли воспаления в эпилептогенезе был эффект терапии эпилептических энцефалопатий кортикостероидными препаратами. Исследования содержания провоспалительных цитокинов при изучении судорожных приступов показали повышение концентрации и экспрессии рецепторов до и после судорожного приступа в глиальных клетках и нейронах, связь медиаторов воспаления с повышением возбудимости головного мозга. В литературе существуют публикации по эффективности иммунотерапии пациентов с различными формами эпилепсий. Особый импульс проведению исследований в данной области придает надежда найти путь эффективного терапевтического влияния на эпилептический процесс через известные факторы воспаления [1].

Клеточные эффекторы процесса воспаления в мозге.

Микроглия. Ведущую роль в формировании иммунного ответа и, следовательно, воспалительного процесса в мозге играют клетки микроглии — резидентные макрофаги [2]. Они равномерно распределены по всей паренхиме ЦНС, объем их популяции оценивается в 5–10% от общего количества клеток в ЦНС.

Различают три основных фенотипа микроглиальных клеток: M0, M1 и M2. M0 — это «клетки покоя», неактивированные, несущие службу по контролю посредством описанных рецепторных механизмов. Фенотипы M1 и M2 характеризуют как активированные, при этом M1 — провоспалительный (секретируют TNF- α , IL-1 β и IL-6), а M2 — противовоспалительный (секретируют IL-10 и нейротрофические факторы). Переход из «спящего» в активированное состояние именуется поляризацией. Для обеспечения функции защиты микроглия активирует несколько рецепторов, таких как TLR, Fc (распознают связанные с антителами антигены), и несколько противомикробных пептидов. Кроме того, микроглия осуществляет фагоцитоз мертвых нейронов и клеточного мусора и участвует в поддержании гомеостаза миеллина.

Помимо секреции цитокинов, микроглиальные клетки способны генерировать активные формы кислорода и азота в ответ на действие раздражающих стимулов (например, гипоксии) за счет активации НАДФН-оксидазы (окислительный, или дыхательный взрыв, или стресс), участвуют в активации протеаз и, возможно, в реализации так называемого глутаматного удара.

Астроглия. К функциям астроглии относятся формирование пространственного каркаса для локализации нейронов, обеспечение их трофики и участие в маршрутизации нейрональной миграции, формирование глимфатического потока (что вызывает особый интерес), участие в регулировании активности нейронов посредством высвобождения нейромедиаторов. Иммунная функция астроцита обеспечивается секрецией ими провоспалительных цитокинов. Так, наряду с микроглией, астроциты служат основными продуцентами важнейшего цитокина — IL-1 β . Кроме того, при эпилепсии уровень рецептора IL-1R1 повышается и в астроцитах и в нейронах, по-видимому, из-за тесной онтогенетической и метаболической связи между указанными клетками. Дополнительным свидетельством особой биологической роли астроцитов служит секреция ими гамма-интерферона (IFN- γ), опосредующего иммунные реакции и экспрессирующегося преимущественно в клетках крови (т.е. по ту сторону гематоэнцефалического барьера). Кроме того, предполагается экспрессия астроцитами мРНК IL-6 и мРНК TNF- α [3–5]. Посредством участия в обмене тормозных медиаторов астроглия оказывает влияние на возбудимость нейрона.

Олигодендроглия. Основная функция этих клеток — обеспечение изоляции нейронов, их механической фиксации, а в миелиновых волокнах — сальтаторного проведения нервного импульса. Кроме того, за счет секреции GDNF (глиального нейротрофического фактора), BDNF (мозгового нейротрофического фактора) и IGF-1 (инсулиноподобного фактора роста 1-го типа) олигодендроциты обеспечивают трофическую для нейронов функцию,

а сателлитные клетки обеспечивают гомеостаз ЦНС за счет контроля за составом внутриклеточной жидкости. Участие олигодендроцита в нейровоспалении сводится по большей части не столько к секреции провоспалительных агентов, сколько к воздействию на трофику нейрона и демиелинизацию (или дисмиелинизацию в процессе нейроонтогенеза). Это происходит за счет воздействия интерлейкинов, секретируемых микроглией, и обусловлено особой чувствительностью олигодендроцитарных рецепторов NMDA и AMPA, участвующих в формировании «ишемического каскада». Таким образом, роль олигодендроцита в формировании нейровоспалительной реакции можно охарактеризовать, скорее, как эффекторную, чем инициальную.

Иммунокомпетентные клетки периферической крови, их миграция и гематоэнцефалический барьер. Основная роль гематоэнцефалического барьера в формировании воспаления — «допуск» иммунокомпетентных клеток периферической крови и циркулирующих в ней провоспалительных агентов в ткань мозга. В результате дисфункции и высвобождения молекул хемоаттрактанта клетки проникают в ЦНС и секретируют (уже в пределах мозга!) провоспалительные факторы, такие как IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-17 и др. Миграционной способностью обладают моноциты, гранулоциты, Т-клетки различных классов и В-клетки. Их проникновение в ткань мозга зафиксировано при длительных судорогах и подтверждено при хирургическом лечении эпилепсии ткани мозга. По клиническим данным, моноцитарная инфильтрация определяет высокий риск рецидива судорожных приступов.

Основным субстратом, регулирующим проницаемость гематоэнцефалического барьера, служат молекулы межклеточной адгезии (ICAM), организующие как соединения между эндотелиоцитами, так и внеклеточный матрикс. Процесс поддерживается нормальной функцией перицитов, периваскулярной микроглии и астроцитов. Кроме того, эти молекулы опосредованно влияют на передачу сигналов в каскадах воспалительных реакций. Молекулярным субстратом повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера служат продукты дегградации молекул межклеточной адгезии. Эффектами повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера являются активация астроцитов и развитие глиоза. В течение 24–48 ч после воздействия патологического агента происходит активация особых клеток — GFAP-позитивных астроцитов (Glial Fibrillary Acidic Protein), и развивается реактивный глиоз, который может обнаруживаться в течение более 3–4 мес. Более того, эти реактивные астроциты могут иметь отношение к повышению концентрации внеклеточного глутамата, приводящего к гиперактивности нейронов и их повреждению [6–8].

Варианты и механизмы гибели нейрона

Апоптоз. Нейровоспаление патофизиологически связано со смертью нейрона и глиозом. Первой описанной формой регулируемой гибели клетки был апоптоз. В мозге взрослого человека гомеостатические зрелые нейроны устойчивы к апоптозу и полный апоптоз — относительно редкое явление. В незрелом мозге плода и ребенка апоптоз встречается более часто, поскольку именно посредством апоптоза происходит «выбраковка» нежизнеспособных или угрожающих дальнейшему нормальному течению нейроонтогенеза клеток. Примером такой смерти мозга служит «самоустранение» нейрона при его ошибочной миграции в процессе нейроонтогенеза.

Основная отличительная особенность апоптоза состоит в отсутствии некроза с неизбежным при нем выбросом внутриклеточного содержимого — сильнейшего активатора процессов утилизации и воспаления. Именно это «березит» развивающийся мозг от чрезмерной активации провоспалительных агентов и собственно процессов воспаления. Более того, программа апоптоза приводит к высвобождению противовоспалительных факторов, таких как лактат, IL-10 и TGF- β [9].

Некроз и его варианты. Некроз — форма гибели клеток, возникающая в результате сильного внешнего повреждения (например, тепла, патогенов, ишемии и т.д.). Он характеризуется набуханием органелл, разрывом плазматической мембраны и выделением внутриклеточного содержимого. Некроптоз, в отличие от пассивного некроза, — активно регулируемый процесс. Регуляция осуществляется эффекторными белками RIPK1 и RIPK3, а также белком — палачом MLKL, который после активации олигомеризуется и образует поры в плазматической мембране, что приводит к лизису клеток [10].

Пироптоз — также литическая, провоспалительная форма гибели клеток, которая запускается сборкой мультибелковых комплексов, известных как инфламмосомы. Инфламмосомы активируют каспазу-1 и способствуют секреции провоспалительных цитокинов семейства IL-1 [11, 12]. Они дополнительно активируют белок гасдермин-D, который олигомеризуется на плазматической мембране, что также приводит к образованию пор, высвобождению клеточного содержимого и лизису клеток. Вторичным источником мощных воспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , служат сами подвергшиеся пироптозу нейроны.

Ферроптоз — железозависимая форма гибели клеток, обусловленная накоплением реактивных перекисей липидов. Центральным регулятором ферроптоза служит фермент глутатионпероксидаза-4 (GPX4) [13]. Недавно был предложен еще один вид гибели клеток — купроптоз, в основе которого лежит

накопление меди, вызывающее агрегацию липоилированных белков и протеотоксический стресс, также приводящий к лизису нейрона.

Партанатос. Промежуточным по своей природе механизмом гибели клеток между различными видами некроза и апоптозом является партанатос, при котором сверхактивация фермента поли-(АДФ-рибозы)-полимеразы-1 (PARP-1) приводит к синтезу полимеров PAR, которые могут вызывать деполаризацию митохондриальной мембраны и высвобождение фактора, индуцирующего апоптоз (AIF). Затем AIF может перемещаться в ядро, где он играет роль в инициировании фрагментации ДНК и гибели клеток [14].

Таким образом, можно утверждать, что природой предусмотрены три основных вида гибели нейрона: нелитический апоптотический, литический, к которому относятся варианты некроза, определяющие выделение внутриклеточного содержимого и резкую активацию внутримозгового иммунитета, и промежуточный вариант в виде партанатоса.

Коль скоро мы говорим о природе эпилептогенеза, в нем могут быть задействованы оба механизма — апоптоз как реализация «ошибок нейроонтогенеза» и литические варианты как итог воздействия экзогенных повреждающих факторов, будь то во внутриутробном либо во внеутробном периодах. Участие партанатоса зафиксировано при прогрессии нейродегенераций.

Основные провоспалительные агенты и связь их с эпилептогенезом. В качестве маркеров эпилептогенеза чаще всего упоминаются интерлейкины IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 и IL-18, TNF- α и его рецептор TNFR1, интерферон- α . К ним также относятся регуляторы проницаемости гематоэнцефалического барьера и трансбарьерного перехода — растворимые молекулы межклеточной (sICAM) и сосудистой (sVCAM) адгезии.

Данных о «точках приложения» этих агентов очень много, причем получены они как в экспериментах на животных, так и в клинической практике. Так, неоспоримым в настоящее время можно считать повышение при эпилепсии концентраций интерлейкинов IL-1 и IL-6. При этом они регистрируются и в межиктальном, и в иктальном периодах. Повышение в иктальном периоде свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения припадка, а в межиктальном может указывать на повышенный риск развития фармакорезистентности, причем тяжесть состоявшегося припадка определяется активацией пуринового рецептора R2X7R, увеличивающего конверсию про IL-1 β в активную форму интерлейкина.

Более высокие уровни IL-6 у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией считаются причиной активности апоптоза в коре головного мозга. Тем самым, возможно, эпилептогенез отправляется «на второй круг», уже на основе апоптотической гибели нейронов и замещающего глиоза [9].

IL-17 продуцируется в основном Т-хелперными клетками. У пациентов с эпилепсией уровень его повышен и в периферической крови, и в ликворе, и в ткани мозга (в гиппокампе); в последнем случае (по экспериментальным данным) степень повышения его концентрации коррелирует с тяжестью эпилептических приступов [15, 16].

IL-8 совмещает функцию хемокина и цитокина. В первом случае он регулирует хемотаксис иммунокомпетентных клеток периферической крови (по большей части нейтрофилов), во втором действует не прямо, а опосредованно, путем связывания двух рецепторов CXCR1 и CXCR2 на астроцитах и активируя их с исходом в секрецию цитокинов. Видимо, столь сложные пути воздействия на процесс нейровоспаления определяют то, что повышение концентрации IL-8 в сыворотке и ликворе после припадка коррелирует с фармакорезистентностью эпилептического процесса [17].

Фактор некроза опухоли (TNF- α) — универсальный маркер эпилептогенеза как в икталном, так и в межикталном периодах. Более того, повышенные его концентрации в сыворотке либо в спинномозговой жидкости, могут указывать на неблагоприятный прогноз как в части тяжести самих припадков, так и при вероятности фармакорезистентности процесса [18–20].

Молекулы межклеточной адгезии, по современным данным, не только регулируют проницаемость гематоэнцефалического барьера, но и опосредуют передачу сигналов каскадов воспалительных реакций, а потому также рассматриваются в ряду медиаторов нейровоспаления. Рассматривается участие в эпилептогенезе двух их семейств: растворимых молекул межклеточной адгезии (sICAM) и растворимых молекул сосудистой адгезии (sVCAM). Растворимая молекула межклеточной адгезии sICAM1 активируется у больных эпилепсией и, более того, рассматривается как маркер фармакорезистентности, а уровни растворимых молекул класса sVCAM повышены у пациентов с эпилепсией и также, как sICAM, служат маркерами лекарственной устойчивости [1].

Механизмы реализации эпилептогенного воздействия цитокинов

Воспаление — процесс, определяющий во многом устойчивость организма в процессе адаптации к условиям окружающей среды. Это неспецифический процесс. При этом нельзя сказать, что эпилептизация — обязательный спутник воспаления. Даже в тех случаях, когда мы имеем патологический процесс воспалительного характера в мозговой ткани, не всегда он сопровождается эпилептическими припадками. Тем самым говорить об облигатности эпилептогенеза при наличии воспалительной реакции мы не можем. Тем не менее приведенные данные требуют патофизиологического обоснования, поскольку представляют собой результат клинических наблюдений

в конкретных случаях и итоги тщательно спланированных экспериментальных работ. Сами эти факты свидетельствуют о наличии связи между активностью медиаторов воспаления и эпилептогенеза. Поскольку основным кондуктором эпилептогенеза служит баланс активности двух нейромедиаторных систем — ГАМКергической и глутаматергической, они и служат мишенями воздействия медиаторов воспаления. Тот же самый IL-1 нарушает активность ГАМКергической системы и повышает активность системы глутамата, тем самым существенно активируя нейрон и снижая порог его возбудимости. IL-1 β , IL-6 и TNF- α могут увеличивать экспрессию транспортера ГАМК 1-го и 3-го типов (GAT-1 и GAT-3), которые снижают внеклеточные уровни ГАМК и также склоняют баланс в пользу возбуждающего действия глутамата [18, 19].

Еще один путь повышения возбудимости нейрона — синаптофиновый. Синаптофин (SYN) — регулятор кальцийзависимого высвобождения нейромедиаторов, и уровень его экспрессии повышается цитокинами, в том числе в нейронах гиппокампа. Таким свойством обладают IL-1 и IL-6 [20, 21].

TNF- α увеличивает высвобождение глутамата глиальными клетками и увеличивает активность глутаматных рецепторов AMPA и NMDA, что приводит, естественно, к нарастанию возбудимости нейрона. Более того, при этом увеличивается поглощение ГАМК и тем самым баланс опять-таки склоняется к активации системы глутамата [21, 22].

Все приведенные факты касаются прямого влияния цитокинов на баланс возбуждающего и тормозного начала в нейронах коры головного мозга. Однако, коль скоро мы говорим о воспалительной реакции, не остаются интактными и иные механизмы. Так, IL-1 и TNF- α приводят к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, активированные молекулы сосудистой адгезии обеспечивают выход из сосудистого русла иммунокомпетентных клеток со всем набором их возможностей по усилению воспалительной реакции, в том числе секрецией цитокинов. Тем самым в данном случае секретироваться цитокины будут двумя путями — и глией, и «внешними» по отношению к гематоэнцефалическому барьеру, иммунокомпетентными клетками различных классов. Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера за счет изменения состояния молекул межклеточной адгезии определяет трансмембранное поступление цитокинов из периферической крови. Кроме того, молекулы межклеточной адгезии как элементы межклеточного матрикса обеспечивают, в том числе, передачу сигналов каскадов воспалительных реакций. И, конечно же, никоим образом нельзя отрицать роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера в таких процессах, как изменение вне- и внутриклеточного водно-электролитного и водно-белкового балансов, лежащих в основе процессов отека и набухания мозговой ткани.

При достаточной выраженности воздействия патогенного фактора, в том числе с участием описанных процессов, запускаются процессы апоптоза и неапоптотической смерти нейронов с участием литических механизмов. Все это также приводит к усугублению проявлений нейровоспаления за счет еще большей активации перечисленных механизмов.

При всем том имеющиеся данные не позволяют считать воздействие нейровоспаления на нервную ткань основным триггером эпилептогенеза. Этот вопрос еще необходимо разрешить.

Влияние на нейровоспаление и новые терапевтические подходы

Тем не менее в настоящее время мы имеем представления если не о инициирующей, то о поддерживающей эпилептогенез роли нейровоспалительных реакций и агентов, что позволяет искать пути патогенетической терапии эпилепсии, оказывающей не прямое, а косвенное влияние на возбудимость нейрональной мембраны. Имеются данные об успешном применении рекомбинантной формы рецептора интерлейкина человека IL-1R1 (анакинры), в том числе при FIRES-синдроме. Есть опыт успешного применения канакинумаба (моноклонального антитела к интерлейкину IL-1 β), показана эффективность адалимумаба (моноклонального антитела к TNF- α) при жестоких судорожных припадках, сопровождающих энцефалит Расмуссена [23–25].

Крайне интересным видится случайно выявленный противосудорожный эффект миконазола [26]. Тщательное исследование механизмов противосудорожного действия препарата показало, что он снижает уровень цитокинов, степень активации глияльных клеток, на фоне чего уменьшаются частота и продолжительность рецидивов пароксизмальных разрядов в гиппокампе и повреждение в нем нейронов и синаптических связей. Помимо столь важной информации об эффективности тривиального и, особенно в сравнении с противосудорожными препаратами, безопасного в применении препарата, эти данные экспериментально подтверждают имеющую

информацию об участии процессов нейровоспаления в эпилептогенезе.

Более того, в мировой практике применяется противосудорожный препарат с доказанным модулирующим процессы нейровоспаления эффектом — 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'H)-ОН. Он представляет собой неконкурентный антагонист рецептора α -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовой кислоты (AMPA) и используется в терапии фокальных и первично-генерализованных тонико-клонических припадков. Препарат улучшает активацию астроглиального кислотоувствительного калиевого канала 1 (TASK1). Однако указанный эффект достигается не у всех, и потому активность препарата избирательна. В случаях неэффективности терапию перампанелом комбинируют с ML365 (селективным ингибитором TASK-1), в результате экспрессия TASK-1 в астроглии снижается и уменьшается продолжительность приступов [27].

Самой же яркой иллюстрацией влияния на течение эпилептического процесса через нейровоспаление служит кетогенная диета, в основе терапевтического эффекта которой лежит активность β -гидроксималяной кислоты, накапливающейся в условиях индуцированного специфическим рационом кетоацидоза. β -Гидроксималяная кислота ингибирует активацию инфламмосомы NLRP3 и последующую выработку интерлейкинов IL-1 и IL-18, снижая тем самым выраженность нейровоспаления, на чем основывается ее противосудорожный эффект. Более того, кетогенная диета оказывает противовоспалительное действие на различные экспериментальные модели неврологических расстройств, включая рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, боль и повреждение спинного мозга [28].

Таким образом, имеющийся огромный объем знаний по механизмам нейровоспаления и предполагаемому участию его в эпилептогенезе требует продолжения углубленных научно-практических работ как на экспериментальном, так и на клиническом уровнях, с целью поиска новых эффективных терапевтических подходов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ma H, Lin H. Advances regarding Neuroinflammation Biomarkers with Noninvasive Techniques in Epilepsy. *Behav Neurol* 2021; 2021: 7946252. DOI: 10.1155/2021/7946252
2. Crotti A., Ransohoff R.M. Microglial Physiology and Pathophysiology: Insights from Genome-wide Transcriptional Profiling. *Immunity* 2016; 44: 505–515. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.013
3. Hattiangady B., Kuruba R., Shetty A. K. Acute seizures in old age leads to a greater loss of CA1 pyramidal neurons, an increased propensity for developing chronic TLE and a severe cognitive dysfunction. *Aging and Disease* 2011; 2(1): 1–17.
4. Prinz M., Priller J. Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15(5): 300–12. DOI: 10.1038/nrn3722
5. Vezzani A., Friedman A., Dingledine R. J. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology* 2013; 69: 16–24. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.04.004
6. Hubbard A.K., Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. *Free Radical Biol Med* 2000; 28(9): 1379–1386. DOI: 10.1016/S0891–5849(00)00223–9

7. Shimizu K., Takai Y. Roles of the intercellular adhesion molecule nectin in intracellular signaling. *J Biochem* 2003; 134(5): 631–636. DOI: 10.1093/jb/mvg198
8. Gahmberg C.G., Ning L., Paetau S. ICAM-5: a neuronal dendritic adhesion molecule involved in immune and neuronal functions. *Cell Adhesion Molecules* 2014; 8:117–132. DOI: 10.1007/978-1-4614-8090-7_6
9. Lorigados Pedre L., Morales Chacón L.M., Pavón Fuentes N., Robinson Agramonte M.L.A., Serrano Sánchez T., Cruz-Xenes R.M. et al. Follow-Up of Peripheral IL-1 β and IL-6 and Relation with Apoptotic Death in Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy Patients Submitted to Surgery. *Behav Sci (Basel)* 2018; 8(2): 21. DOI: 10.3390/bs8020021
10. Zhou W., Yuan J. Necroptosis in health and diseases. *Semin Cell Development Biol* 2014; 35: 14–23. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.07.013
11. Man S.M., Karki R., Kanneganti T-D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev* 2017; 277: 61–75. DOI: 10.1111/imr.12534
12. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nature Rev Immunol* 2016; 16: 407–420. DOI: 10.1038/nri.2016.58
13. Николаев А.А., Проватар Н.П., Каширская Е.И. Ферроптоз в патогенезе нарушений мозгового кровообращения. Современные проблемы науки и образования 2022; 5. [Nikolaev A.A., Provatar N.P., Kashirskaia E.I. Ferroptosis in the pathogenesis of cerebral circulation disorders. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya* 2022; 5. (in Russ.)] DOI: 10.17513/spno.32005
14. Mangalmurti A., Lukens J.R. How neurons die in Alzheimer's disease: Implications for neuroinflammation. *Curr Opin Neurobiol* 2022; 75: 102575. DOI: 10.1016/j.conb.2022.102575
15. He J.J., Sun F.J., Wang Y., Luo X.Q., Lei P., Zhou J. et al. Increased expression of interleukin 17 in the cortex and hippocampus from patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neuroimmunol* 2016; 298: 153–159. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.07.017
16. Wang Y., Wang D., Guo D. Interictal cytokine levels were correlated to seizure severity of epileptic patients: a retrospective study on 1218 epileptic patients. *J Transl Med* 2015; 13: 378. DOI: 10.1186/s12967-015-0742-3
17. Soltani Khaboushan A., Yazdanpanah N., Rezaei N. Neuroinflammation and Proinflammatory Cytokines in Epileptogenesis. *Mol Neurobiol* 2022; 59(3): 1724–1743. DOI: 10.1007/s12035-022-02725-6
18. Su J., Yin J., Qin W., Sha S., Xu J., Jiang C. Role for proinflammatory cytokines in regulating expression of GABA transporter type 1 and 3 in specific brain regions of kainic acid-induced status epilepticus. *Neurochem Res* 2015; 40(3): 621–627. DOI: 10.1007/s11064-014-1504-y
19. Olmos G., Lladó J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 861231. DOI: 10.1155/2014/861231
20. Meng F., Yao L. The role of inflammation in epileptogenesis. *Acta Epileptologica* 2020; 2(1): 15. DOI: 10.1186/s42494-020-00024-y
21. Kamali A.N., Zian Z., Bautista J.M., Hamedifar H., Hossein-Khannazer N., Hosseinzadeh R. et al. The potential role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in epilepsy pathogenesis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2021; 21(10): 1760–1774. DOI: 10.2174/1871530320
22. Shimada T., Takemiya T., Sugiura H., Yamagata K. Role of inflammatory mediators in the pathogenesis of epilepsy. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 901902. DOI: 10.1155/2014/901902
23. Kenney-Jung D.L., Vezzani A., Kahoud R.J., LaFrance-Corey R.G., Ho M.L., Muskardin T.W. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Ann Neurol* 2016; 80(6): 939–945. DOI: 10.1002/ana.24806
24. Yang J., He F., Meng Q., Sun Y., Wang W., Wang C. Inhibiting HIF-1 α Decreases Expression of TNF- α and Caspase-3 in Specific Brain Regions Exposed Kainic Acid-Induced Status Epilepticus. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38(1): 75–82. DOI: 10.1159/000438610
25. Lagarde S., Villeneuve N., Trébouchon A., Kaphan E., Lepine A., McGonigal A. et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy (adalimumab) in Rasmussen's encephalitis: An open pilot study. *Epilepsia* 2016; 57(6): 956–966. DOI: 10.1111/epi.13387
26. Gong L., Zhu T., Chen C., Xia N., Yao Y., Ding J. et al. Miconazole exerts disease-modifying effects during epilepsy by suppressing neuroinflammation via NF- κ B pathway and iNOS production. *Neurobiol Dis* 2022; 172: 105823. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105823
27. Lee D.S., Kim T.H., Park H., Kang T.C. Deregulation of Astroglial TASK-1 K⁺ Channel Decreases the Responsiveness to Perampanel- Induced AMPA Receptor Inhibition in Chronic Epilepsy Rats. *Int J Mol Sci* 2023; 24(6): 5491. DOI: 10.3390/ijms24065491
28. Jiang Z., Yin X., Wang M., Chen T., Wang Y., Gao Z. et al. Effects of Ketogenic Diet on Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases. *Aging Dis* 2022; 13(4): 1146–1165. DOI: 10.14336/AD.2021.1217

Поступила: 19.02.24

Received on: 2024.02.19

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.