DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.051>
УДК 616.853-092

Зайцев И.И.¹, Лихачев С.А.¹, Куликова С.Л.¹, Севосей И.Д.¹, Мелик-Касумов Т.Б.²

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

² Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Zaitsev I.¹, Likhachev S.¹, Kulikova S.¹, Sevosey I.¹, Melik-Kasumov T.²

¹ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

² Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Нейровоспаление и эпилептогенез (обзор литературы)

Neuroinflammation and Epileptogenesis (Literature Review)

Резюме

Эпилептология является одним из наиболее актуальных направлений в современной неврологии. Эпилепсия наносит значительный урон ментальному и физическому здоровью человека, повышает риск преждевременной смерти, существенно ухудшает качество жизни пациента и его семьи, а также повышает финансовую нагрузку на систему здравоохранения. Вышесказанным продиктована потребность дальнейшего изучения фундаментальных процессов, обуславливающих развитие и поддержание эпилепсии. За последние десятилетия появились исследования, свидетельствующие о связи нейровоспаления и эпилептогенеза. Ключевым субстратом концепции нейровоспаления выступает дисбаланс между воспалительными и противовоспалительными цитокинами. В данной статье дано подробное описание воздействия воспалительных (интерлейкин-1, -2, -6, -8 и фактор некроза опухолей альфа) и противовоспалительных цитокинов (антагонист рецептора интерлейкина-1, интерлейкин-4, -10) на функциональное состояние нейронов. В обзоре литературы приведены результаты изучения нейровоспаления на клеточных препаратах и животных моделях, а также исследований, посвященных изучению влияния цитокинов на эпилепсию у людей.

Ключевые слова: нейровоспаление, цитокины, эпилепсия.

Abstract

Epileptology is one of the most relevant areas in modern neurology. Epilepsy causes significant damage to the mental and physical health of a person, increases the risk of premature death, significantly worsens the quality of life of the patient and their family, as well as increases the financial burden on the health care system. This causes the need for further study of the fundamental processes that determine the development and maintenance of epilepsy. Over the past decades, there have been studies that suggest the connection between neuroinflammation and epileptogenesis. The key substrate of the concept of neuroinflammation is the imbalance between inflammatory and anti-inflammatory cytokines. This article provides a detailed description of the effects of inflammatory (interleukin-1, interleukin-2, interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha) and anti-inflammatory cytokines (interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, interleukin-10) on the functional state of neurons. The literature review presents the results of the study of neuroinflammation in cellular preparations and animal models, as well as the results of the studies on the effect of cytokines on epilepsy in humans.

Keywords: neuroinflammation, cytokines, epilepsy.

■ ВВЕДЕНИЕ

International League Against Epilepsy (ILAE) определяет эпилепсию как расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния [22]. Эпилепсия является полиэтиологическим заболеванием, в основе которого лежит дисбаланс между процессами возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Многие патологические процессы могут оказать влияние на эпилептогенез. Согласно действующей в настоящее время классификации эпилепсии от ILAE, по этиологии эпилепсию подразделяют на следующие типы: генетическую, структурную, метаболическую, иммунную, инфекционную и неизвестную [10]. Точное понимание этиологического фактора необходимо для выбора оптимального способа лечения заболевания. Так, золотым стандартом лечения структурной эпилепсии является нейрохирургическое вмешательство, а эпилепсия, развившаяся на фоне аутоиммунного энцефалита, будет купирована при применении иммуносупрессивного лечения для основного заболевания. Но стоит отметить, что *in vivo* изолированное от всего организма развитие патологического процесса невозможно в отличие от *in vitro*. Поэтому эпилептогенез следует рассматривать как совокупность ряда процессов, части которых будет отводиться ключевая роль, а часть выступит в роли сопутствующих факторов.

За последние десятилетия появились исследования, свидетельствующие о том, что в качестве фактора, способствующего определению характера течения эпилепсии, выступает нейровоспаление [4, 17, 34]. Ключевым субстратом концепции нейровоспаления является дисбаланс между воспалительными и провоспалительными цитокинами [4, 17, 34]. Для дальнейшего раскрытия темы необходимо обратиться к основам нейрофизиологии и иммунологии.

■ СВЯЗЬ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА И ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Цитокины – это пептидные вещества, обладающие высокой биологической активностью, функция которых непосредственно связана с иммунитетом и кроветворением [43]. Цитокины подразделяют на интерлейкины, факторы некроза опухолей, факторы роста, хемокины и колониестимулирующие факторы [43]. В настоящее время изучено более 30 цитокинов, часть из которых оказывает дублирующий эффект на клеточные процессы, а часть контролирует реакции, находящиеся в антагонизме. Цитокины регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют тип и длительность иммунного ответа, усиливают или подавляют рост клеток, влияют на их дифференцировку и степень функциональной активности [43]. В основе всех вышеуказанных реакций лежат 2 фундаментальных метаболических клеточных процесса – возбуждения и торможения. Существуют цитокины воспалительные (возбуждающие) и противовоспалительные (тормозящие). Цитокиновые каскады находятся в постоянном динамическом равновесии и в норме регулируются по механизму обратной связи. Ответ на вопрос

о том, как же связаны цитокины и нервная система, становится понятен при детальном изучении клеточного устройства головного мозга.

Структурной и функциональной единицей ЦНС являются нейроны, благодаря слаженной работе которых и возможна высшая нервная деятельность. Функция жизнеобеспечения нейрона ложится на плечи нейроглии, количество клеток которой как минимум в 5 раз превосходит количество самих нейронов. Клетки нейроглии подразделяются на макроглию (эпендимная глия, астроглия и олигодендроциты) и микроглию. Нас интересуют именно клетки микроглии, которые по своему происхождению являются мезенхимальными клетками, развиваются из периваскулярных макрофагов мозга и относятся к макрофагально-моноцитарной системе.

На протяжении долгого времени общепринятым было мнение о том, что клетки микроглии не играют значительной роли в работе ЦНС и выполняют лишь иммунную функцию. Взгляд на роль микроглии изменился благодаря нескольким фундаментальным работам, выполненным в начале прошлого десятилетия. Исследования на стыке сфер нейрофизиологии и иммунологии выявили, что клетки микроглии способны модулировать функциональную активность нейронов [29]. Концепция нейровоспаления, как одного из звеньев эпилептогенеза, основана на гипотезе о дисбалансе уровней воспалительных и противовоспалительных цитокинов, оказывающих соответственно возбуждающий (проэпилептогенный) и тормозящий (противоэпилептогенный) эффект [4, 17, 34]. Согласно имеющимся клиническим и экспериментальным данным, в той или иной степени воздействовать на функциональную активность нейронов могут воспалительные и противовоспалительные цитокины [4, 17, 34]. В данное время нет единого мнения о том, какие из цитокинов вносят основной вклад в эпилептогенез, в разных работах различным цитокинам (или их комбинациям) отводится ключевая роль [4, 17, 34].

■ ИНТЕРЛЕЙКИН-1 И АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1

На современном этапе семейство интерлейкина 1-го типа является самым изученным среди цитокинов. Воспалительный ИЛ-1 и противовоспалительный ИЛ-1РА реализуют свой потенциал посредством взаимодействия с рецептором интерлейкина-1 (ИЛ-1Р). В иммунных клетках ИЛ-1, связавшись с ИЛ-1Р, активирует сложный многоступенчатый каскад биохимических реакций, направленных на усиление экспрессии генов, кодирующих воспалительные агенты. ИЛ-1РА, связавшись с ИЛ-1Р, не позволяет активировать воспалительные гены. Период полужизни данных цитокинов очень короткий – около минуты, и их уровень регулируется по механизму обратной связи [43]. Для невролога гораздо интереснее эффект, который данные цитокины оказывают на нейроны.

По сравнению со всем организмом уровень семейства интерлейкина 1-го типа в нервной системе крайне низкий. Среди клеток головного мозга наибольшая экспрессия ИЛ-1Р выявлена на нейронах лимбической системы, в особенности на нейронах гипоталамуса и гиппокампа [11]. Это объясняется тем, что благодаря своим нейронным связям лимбическая система выступает в качестве аналитического центра и двустороннего канала передачи данных между отделами ЦНС,

принимающими непосредственное участие в формировании высших психических, соматических и вегетативных функций, обеспечивает их согласованное существование, поддержание гомеостаза и сложных поведенческих реакций, направленных на сохранение жизни индивидуума и вида [11]. Клетки микроглии в ответ на любой неспецифический раздражитель (гипоксия, эпилептический разряд, гипертермия) реагируют выбросом ИЛ-1, обеспечивающим быструю защитную мобилизацию ЦНС [7]. Активация лимбической системы ИЛ-1 на фоне инфекционного заболевания позволит дать слаженный ответ, включающий как высшие корковые процессы, так и базовые вегетативные реакции. Также ИЛ-1 необходим нейронам для долговременной потенциации (от англ. long-term potentiation) – усиления синаптической передачи между двумя нейронами, сохраняющегося на протяжении длительного времени после воздействия на синаптический проводящий путь [7]. Именно благодаря данному феномену возможно формирование долговременной памяти.

Непосредственное влияние ИЛ-1 на эпилептогенез становится понятным при рассмотрении его воздействия на нейрон. Реакции, опосредованные ИЛ-1, приводят к усилению функциональной активности возбуждающих глутаматных рецепторов (АМПА- и НМДА-рецепторов, которые обеспечивают быстрый ток Ca^{2+} в клетку) и угнетению тормозных ГАМК-рецепторов, что позволяет длительно поддерживать нейрон в возбужденном состоянии и делает его крайне восприимчивым к эпилептическим импульсам [31]. ИЛ-1РА, в свою очередь, блокирует рецептор и не дает развиваться возбуждению нейрона [31]. Высокая функциональная активность ИЛ-1 и/или низкая функциональная активность ИЛ-1РА приводит к нарушению баланса ионов, и нейроны начинают спонтанно генерировать патологические разряды [31]. Стоит отметить, что индуцированные ИЛ-1 эпилептические приступы сами по себе являются сильным стрессовым фактором для клеток ЦНС, в ответ на который микроглия начинает продуцировать еще больше ИЛ-1, что приводит к формированию порочного круга [31]. Вышеупомянутая, вызванная нейровоспалением, чрезмерная активация глутаматных рецепторов лежит в основе эксайтотоксичности – патологического процесса, приводящего к нарушению обмена веществ в нейронах, проявляющегося гибелью клеток, реорганизацией нейронных цепей, а также вызывающего развитие атрофических изменений в мозге [27]. Прогрессирующая атрофия нервной ткани, в свою очередь, является классическим базисом для труднокурабельной эпилепсии. Так, нейровоспаление, опосредованное ИЛ-1, из фактора,отягощающего течение эпилепсии, превращается в ее морфологический субстрат.

Такая гипотеза о влиянии ИЛ-1 и ИЛ-1РА на течение эпилепсии нашла свое подтверждение в ряде экспериментальных исследований, выполненных на животных моделях и изолированных клетках. Так, *in vitro* применение раствора, содержащего ИЛ-1, на НМДА-рецепторы нейронов гиппокампа крысы привело к достоверному усилению частоты генерации спонтанного возбуждающего постсинаптического потенциала и значительному усилению притока ионов Ca^{2+} в цитоплазму [35]. Практический интерес вызывает работа, выполненная *in vivo* на крысах из специальной линии, страдающих генетической абсансной эпилепсией.

Влияние ИЛ-1 на эпилептогенез и утяжеление клинической картины эпилепсии было подтверждено с помощью имплантированных электродов и последующего иммуногистохимического анализа [3]. На роль баланса между ИЛ-1 и ИЛ-1РА, как фактора, определяющего тяжесть эпилепсии, указывают результаты изучения течения эпилепсии, смоделированной с помощью введения бикикулина (антагонист ГАМК). У группы, получившей ИЛ-1РА, клинические проявления припадков были значительно меньше, чем у крыс, получивших инъекцию ИЛ-1, и крыс из контрольной группы, не получивших цитокины [38].

Также имеются исследования, посвященные изучению влияния семейства интерлейкина 1-го типа на течение эпилепсии у людей. В ходе исследования цитокиновой системы крови у детей, проведенного в России, было установлено статистически значимое отличие по уровню ИЛ-1 и ИЛ-1РА. У детей с эпилепсией, поддающейся лечению с применением ПЭЛС, уровень воспалительного ИЛ-1 был ниже, а уровень противовоспалительного ИЛ-1РА был выше, чем у детей, больных фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ) [44]. Роль ИЛ-1 как маркера ФРЭ у детей была указана и в исследовании, проведенном в 2020 г. в Корее [23]. У детей с ФРЭ была установлена достоверная корреляция между содержанием ИЛ-1 в крови и количеством ПЭЛС в анамнезе [23].

В отличие от семейства интерлейкина 1-го типа влияние других цитокинов на нейроны изучено гораздо хуже, не до конца понятны фундаментальные клеточные процессы, посредством которых реализуется их биологическое действие. Поэтому далее в тексте данного обзора мы кратко остановимся на их влиянии на эпилепсию, а также на результатах клинических и экспериментальных работ, подтверждающих наличие у них возбуждающего или тормозящего эффекта. В статье будут представлены цитокины, непосредственно связанные с регуляцией иммунного ответа, являющегося частью нейровоспаления. Цитокины, связанные с гемопоэзом, априори не имеют точек приложения в ЦНС и рассматриваться не будут.

■ ИНТЕРЛЕЙКИН-2

Данный цитокин относится к группе воспалительных, он играет важную роль для роста и дифференцировки Т-клеток, в силу чего и получил название «Т-клеточный фактор роста» [43]. В исследовании, в котором изучали влияние цитостатика микофенолата мофетила на модели литий-пилокарпиновой эпилепсии у крыс, была выявлена связь между уровнем интерлейкина-2 (ИЛ-2) и контролем над припадками [5]. У группы грызунов применение микофенолата мофетила привело к снижению частоты припадков, причем достоверно связанному со снижением уровня матричной РНК ИЛ-2. Необходимо указать, что у исследуемой группы крыс на фоне применения с противосудорожной целью цитостатика также было достоверное снижение уровня матричной РНК ИЛ-1, являющегося, как указывалось ранее, сильным эпилептогеном [5]. По поводу влияния ИЛ-2 на течение эпилепсии у человека данные противоречивые. В ряде работ показана взаимосвязь между уровнем этого воспалительного цитокина и контролем над припадками [19, 34]. В других работах взаимосвязи между содержанием ИЛ-2 и течением эпилепсии не установлено [6, 44].

■ ИНТЕРЛЕЙКИН-4

Второе название интерлейкина-4 (ИЛ-4) – В-клеточный фактор роста. По своей иммунологической роли является сильным противовоспалительным цитокином, способным угнетать выработку макрофагами воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, -6, фактор некроза опухолей (ФНО), а также обеспечивать сильный противоопухолевый иммунитет [43]. Способность снижать уровни воспалительных цитокинов, обладающих сильным возбуждающим действием на нейрон, делает ИЛ-4 потенциальным противосудорожным агентом [25]. Тема о влиянии ИЛ-4 все еще нова, так как первая экспериментальная работа на эту тему была опубликована в 2017 г. На крысах с искусственно смоделированной эпилепсией исследователи продемонстрировали способность ИЛ-4 не только уменьшать клинические проявления эпилепсии, но и влиять на состояние микроглии [37]. Несмотря на то, что данные о влиянии ИЛ-4 на течение эпилепсии у людей все еще ограниченные, есть работа, указывающая на связь содержания ИЛ-4 и фебрильных припадков у детей [24].

■ ИНТЕРЛЕЙКИН-6

По своей биологической роли интерлейкин-6 (ИЛ-6) является очень мощным воспалительным цитокином. Его секрецию регулируют ИЛ-1, ФНО и бактериальные антигены. ИЛ-6 вырабатывается позже других воспалительных цитокинов и контролирует финал воспаления [43]. ИЛ-6 способен оказывать влияние на возбудимость нейронов посредством модуляции функциональной активности натриевых вольтаж-зависимых ионных каналов, тем самым длительно поддерживая клетку в возбужденном состоянии [1]. ИЛ-6 снижает скорость обратного захвата глутамата, в силу чего повышается возбуждающее влияние последнего на АМПА- и НМДА-рецепторы [1]. Также ИЛ-6 вносит свой вклад в эпилептогенез посредством снижения активности рецепторов класса ГАМК-А, необходимых для поступления Cl^- , оказывающего противосудорожный эффект [1]. Гипотеза о проэпилептогенном эффекте ИЛ-6 была подтверждена в ряде работ с животными моделями эпилепсии [14, 26]. В случае же изучения связи ИЛ-6 и эпилепсии нет однозначного мнения. Доказана связь ИЛ-6 с эпилепсией у людей, больных FIRES и височной эпилепсией [9, 21, 33, 36]. При этом в исследованиях на больших выборках не было установлено связи между содержанием ИЛ-6 и характером течения эпилепсии [15, 44]. Вероятно, ИЛ-6 влияет на формы эпилепсии, непосредственно связанные с лимбической системой (височная эпилепсия, FIRES), которая в силу своих нейрофизиологических особенностей имеет высокий уровень экспрессии рецепторов к цитокинам, в том числе и к ИЛ-6.

■ ИНТЕРЛЕЙКИН-8

В системе иммунитета интерлейкин-8 (ИЛ-8) является воспалительным цитокином [43]. Это делает его потенциальным просудорожным агентом. Точные механизмы, посредством которых данный цитокин воздействует на нейроны, все еще дискуссионны. В доступной научной литературе есть описания одной экспериментальной работы,

связывающей нейродегенерацию на фоне эпилептического статуса и экспрессию рецепторов к различным цитокинам, в том числе и к ИЛ-8 [20]. На связь ИЛ-8 и эпилепсии у детей указывают результаты 2 исследований, опубликованных в 2017 г. [18, 39]. Исследователи из Китая продемонстрировали, что у детей, страдающих синдромом Веста, плазменные уровни ИЛ-2, -8 и ФНО достоверно больше, чем у здоровых детей, при этом была получена прямая достоверная корреляция между содержанием ИЛ-8 и частотой припадков. После курса преднизолона у группы детей с синдромом Веста было достигнуто достоверное снижение вышеуказанных воспалительных цитокинов, что открывает перспективы применения кортикостероидов с иммуномодулирующей целью у детей с эпилепсией. Парадоксально, но вклад главного воспалительного ИЛ-1 в эпилептогенез в ходе данного исследования установлен не был [18]. Результатом изучения связи цитокинов и фебрильных эпилептических статусов у детей в США стало выявление у данной группы дисбаланса между содержанием воспалительных цитокинов (ИЛ-1, -6, -8) и противовоспалительным ИЛ-1РА. Практический интерес вызывает доказанная корреляция между соотношением ИЛ-8/ИЛ-1РА и риском формирования изменений головного мозга у детей, перенесших фебрильный эпилептический статус [39]. В 2018 г. в России была опубликована работа, в которую вошли здоровые дети и дети, больные эпилепсией различной этиологии. Авторы выявили статистически значимые изменения по уровням ИЛ-8 у здоровых детей и детей с эпилепсией [44].

■ ИНТЕРЛЕЙКИН-10

Второе название – фактор, ингибирующий синтез цитокинов, – интерлейкин-10 (ИЛ-10) получил за свою биологическую роль. ИЛ-10 является иммуномодулятором широкого спектра действия с выраженным иммуносупрессивным эффектом [43]. Ожидаемый сильный противосудорожный эффект у ИЛ-10 был продемонстрирован в нескольких экспериментальных работах. Данный цитокин значительно повышает устойчивость нейронов к гипоксически индуцированным судорогам [28]. В исследовании, выполненном на пикротоксин-индуцированной эпилепсии у крыс, применение ИЛ-10 также оказало хороший противосудорожный эффект. Необходимо указать, что улучшение контроля над припадками коррелировало со снижением уровня ИЛ-1 [42]. У людей выявлена связь низкого уровня ИЛ-10 в плазме крови с тяжелым течением височной эпилепсии [8]. При этом нет данных о достоверном влиянии ИЛ-10 на течение эпилепсии на больших выборках [23].

■ ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА (ФНО α)

Высокоактивный воспалительный цитокин ФНО α играет важную роль в обеспечении противоопухолевого иммунитета, также он усиливает воспалительный ответ посредством стимуляции секреции ИЛ-1 и ИЛ-6 [43]. Возбуждающий эффект ФНО α достигается не только благодаря увеличению уровней других воспалительных цитокинов, но и посредством модуляции структур нейрона, связанных с генерированием потенциала действия. В исследованиях на изолированных клетках установлено, что под воздействием ФНО α усиливается активность МПА-

и НМДА-рецепторов, что ускоряет поступление ионов Ca^{2+} в клетку, повышается секреция глутамата астроцитами, изменяется активность натриевых вольтаж-зависимых ионных каналов [13, 16, 30, 32, 40]. Связь ФНО α и воспалительных цитокинов была наглядно продемонстрирована при изучении эпилепсии у собак. У собак, больных идиопатической эпилепсией, уровень ФНО α и ИЛ-6 в ликворе был статистически значительно выше, чем у здоровых особей [41]. Считается, что ФНО α повышает риск развития посттравматической эпилепсии [2]. Есть исследования, выявившие, что у лиц, больных эпилепсией, в крови уровень ФНО α достоверно выше, чем у здоровых людей [44].

■ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПТОЛОГИЯ

Знание физиологической роли цитокинов в ЦНС проливает свет на функцию нейровоспаления в эпилептогенезе. Благодаря растущему числу экспериментальных работ, сегодня значимость части цитокинов в развитии эпилепсии неоспорима. В имеющихся исследованиях с участием человека воспалительные и противовоспалительные цитокины продемонстрированы как фактор, сопутствующий эпилепсии, но не как ее причина. Знание причины эпилепсии критически важно для лечения ФРЭ. В детской неврологии отдельное место занимает проблема устойчивости эпилепсии к лечению с применением ПЭЛС – примерно у 30% детей, страдающих эпилепсией, отмечается ФРЭ [12]. У детей ФРЭ повышает риск преждевременной смерти и значительно увеличивает затраты на ведение пациентов, снижает реабилитационный потенциал и негативно сказывается на когнитивном статусе и качестве жизни ребенка и его семьи. Именно этим продиктована высокая актуальность применения альтернативных методов лечения ФРЭ. Концепция нейровоспаления открывает широкие горизонты для применения иммуномодулирующей терапии в лечении ФРЭ. Современной медицине доступны способы как с широким иммуномодулирующим эффектом, так и с таргетным воздействием на различные компоненты иммунного ответа, в том числе и на определенные цитокины. Уже имеются первые публикации, свидетельствующие о высоком терапевтическом потенциале применения иммуномодулирующей терапии для лечения ФРЭ у детей. Все вышеперечисленное указывает на необходимость проведения в Республике Беларусь научно-исследовательской работы, нацеленной на выявление цитокинов, ассоциированных с развитием ФРЭ у детей. Учитывая уже имеющийся мировой опыт в сфере проблемы нейровоспаления и эпилепсии, целесообразно изучить влияние на течение эпилепсии следующих цитокинов: ИЛ-1, -1РА, -2, -4, -6, -8, -10 и ФНО α . Неоценимый вклад в подтверждение роли определенных цитокинов в формировании ФРЭ сделает этап исследования, проведенный на крысах с моделью хронической эпилепсии. Это позволит изучить связь между цитокиновым профилем крови и нейровоспалением. Установление цитокинов, поддерживающих фармакорезистентное течение эпилепсии, предоставит возможность перейти к разработке метода персонифицированного подхода к применению иммуномодулирующей терапии для лечения ФРЭ у детей.

Вклад авторов: общее руководство и идея – Лихачев С.А.; подготовка текста статьи (в том числе данные об исследованиях с участием человека) – Зайцев И.И., Куликова С.Л.; подготовка текста статьи (в том числе данные об исследовании с участием животных) – Севосей И.Д., Мелик-Касумов Т.Б.; подготовка списка литературы – Зайцев И.И.

Authors' contribution: general management and idea – Likhachev S.; preparation of the text of the article (including data on research involving humans) – Zaitsev I., Kulikova S.; preparation of the text of the article (including data on research involving animals) – Sevosey I., Melik-Kasumov T.; preparation of the list of references – Zaitsev I.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vezzani A., Viviani B. (2015) Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology*, no 96, pp. 70–82.
2. Arulsamy A., Shaikh M.F. (2020) Tumor necrosis factor- α , the pathological key of posttraumatic epilepsy: A comprehensive systematic review. *ACS Chemical Neuroscience*. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00301
3. Akin D. (2011) IL-1 β is induced in reactive astrocytes in the somatosensory cortex of rats with genetic absence epilepsy at the onset of spike-and-wave discharges, and contributes to their occurrence. *Neurobiology of Disease*, Dec, 44 (3): pp. 259–269.
4. Vezzani A., Balosso S., Ravizza T. (2019) Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, Aug, 15 (8):459–472.
5. Mazumder A.G., Patil V., Singh D. (2019) Mycophenolate mofetil contributes to downregulation of hippocampal interleukin type 2 and 1 β mediated PI3K/AKT/mTOR pathway hyperactivation and attenuates neurobehavioral comorbidities in rat model of temporal lobe epilepsy. *Brain, Behavior, and Immunity*, Jan, 75: pp. 84–93.
6. Steinborn B. (2014) Concentration of IL-1b, IL-2, IL-6, TNFa in the blood serum in children with generalized epilepsy treated by valproate. *Pharmacological Reports*, no 66, pp. 972–975.
7. Bartfai T. (2007) Interleukin-1 System in CNS Stress Seizures, Fever, and Neurotrauma. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1113, pp. 173–177.
8. Basnyat (2020) Chronically reduced IL-10 plasma levels are associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy patients. *BMC Neurology* (electronic journal), 20:241. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01825-x>.
9. Stredny C.M. (2020) Interleukin-6 Blockade With Tocilizumab in Anakinra-Refractory Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES). *Child Neurol Open*, Dec, 15;7:2329048X20979253. doi: 10.1177/2329048X20979253. PMID: 33403221; PMCID: PMC7745547.
10. Scheffer I.E. (2016) Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate-Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*, Jul, 21;1(1–2):37–44. doi: 10.1002/epi4.5.eCollection 2016 Sep.
11. Conn M. (2008) *Neuroscience in Medicine*. Totowa: Humana Press.
12. Kwan P. (2010) Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*, vol. 51, iss. 6, pp. 1069–1077.
13. Vliet E.A., Aronica E., Vezzani A., Ravizza T. (2018) Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. *Neuropathology Appl Neurobiol*, Feb, 44910, pp. 91–111.
14. Dede F. (2019) Antagonism of adenosinergic system decrease SWD occurrence via an increment in thalamic NFkB and IL-6 in absence epilepsy. *Journal of Neuroimmunology*, no 326, pp. 1–8.
15. Gao F. (2016) Alteration of plasma cytokines in patients with active epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1–7. doi: 10.1111/ane.12665
16. Ogoschi F. (2005) Tumor necrosis-factor- α (TNF- α) induces rapid insertion of Ca²⁺-permeable α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate (AMPA)/kainate (Ca-A/K) channels in a subset of hippocampal pyramidal neurons. *Experimental Neurology*, no 193, pp. 384–393.
17. Li G. (2011) Cytokines and epilepsy. *Seizure*, 20(3):249–256.
18. Chen H. (2017) Immunological mechanism of prednisone in the treatment of infantile spasm. *Chinese journal of contemporary pediatrics*, 19 (10):1044–1050.
19. Zhou H., Wang N., Xu L., Huang H., Yu C. (2017) The efficacy of gastrodin in combination with folate and vitamin B12 on patients with epilepsy after stroke and its effect on HMGB-1, IL-2 and IL-6 serum levels. *Experimental and therapeutic medicine*, 14: pp. 4801–4806.
20. Lauren H.B. Transcriptome Analysis of the Hippocampal CA1 Pyramidal Cell Region after Kainic Acid-Induced Status Epilepticus in Juvenile Rats. *PLOS ONE*, 5(5): e10733. doi:10.1371/journal.pone.0010733
21. Uludag I.F. (2013) Interleukin-6, interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist levels in epileptic seizures. *Seizure*, no 22, pp. 457–461.
22. Fisher R.S. (2014) ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, vol. 55, iss. 4, pp. 475–482.
23. Choi J. (2020) Serum α -synuclein and IL-1 β are increased and correlated with measures of disease severity in children with epilepsy: potential prognostic biomarkers? *BMC Neurology* (electronic journal), 20:85. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01662-y>.
24. Ha J. Interleukin-4 and Tumor Necrosis Factor- α Levels in Children with Febrile Seizures. *SEIZURE: European Journal of Epilepsy* (electronic journal). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.04.004>.

25. Chen L. (2020) Interleukin 4 Affects Epilepsy by Regulating Glial Cells: Potential and Possible Mechanism. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 04 Sept. doi: 10.3389/fnmol.2020.554547
26. Nejim M.D. (2017) Fish Oil supplementation reduces heart levels of interleukin-6 in rats with chronic inflammation due to epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 09 June. doi: 10.3389/fneur.2017.00263
27. Barker-Haliski M., Steve White H. (2015) Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, Jun 22, 5(8):a022863. doi: 10.1101/cshperspect.a022863
28. Godukhin O.V., Levin S.G., Parnyshkova E.Yu. (2009) The Effects of Interleukin-10 on the Development of Epileptiform Activity in the Hippocampus Induced by Transient Hypoxia, Bicuculline, and Electrical Kindling. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 39, no 7, pp. 625–631.
29. Devinsky O., Vezzani A., Najjar S., Lanerolle N., Rogawski M. (2013) Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends in Neurosciences*, Mar, 36(3):174–184.
30. Bezzi P. (2001) CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNF α : amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nature Neuroscience*, Jul 4(7), pp. 702–710.
31. Riazi K., Galic M., Pittman Q. (2010) Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: Cytokines and brain excitability. *Epilepsy Research*, vol. 89, pp. 34–42.
32. Balosso S. (2009) Molecular and functional interactions between tumor necrosis factor- α receptors and the glutamatergic system in the mouse hippocampus: implications for seizure susceptibility. *Neuroscience*, no 161, pp. 293–300.
33. Liimatainen S. (2009) Interleukin-6 levels are increased in temporal lobe epilepsy but not in extra-temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology*, no 256, pp. 796–802.
34. Sinha S., Patil S.A., Jayalekshmy V., Satishchandra P. (2008) Do cytokines have any role in epilepsy? *Epilepsy Research*, no 82, pp. 171–176.
35. Sheng Yang, Zhen-Wei Liu, Lei Wen, Hai-Fa Qiao, Wen-Xia Zhou, Yong-Xiang Zhang (2005) Interleukin-1 β enhances NMDA receptor-mediated current but inhibits excitatory synaptic transmission. *Brain research*, Feb, 9, 1034 (1–2): pp. 172–179.
36. Alapiritti T. (2009) Interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 β production in patients with focal epilepsy: A video-EEG study. *Journal of the Neurological Sciences*, no 280, pp. 94–97.
37. Li T. (2017) Intraperitoneal injection of IL-4/IFN- γ modulates the proportions of microglial phenotypes and improves epilepsy outcomes in a pilocarpine model of acquired epilepsy. *Brain Research*, no 1657, pp. 120–129.
38. Vezzani A. (2000) Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Oct, 10;97(21), pp. 11534–11539.
39. Gallentine W.B. (2017) Plasma cytokines associated with febrile status epilepticus in children: A potential biomarker for acute hippocampal injury. *Epilepsia*, 1–10. doi: 10.1111/epi.13750
40. Chen X. (2011) TNF- α enhances the currents of voltage gated sodium channels in uninjured dorsal root ganglion neurons following motor nerve injury. *Experimental Neurology*, no 227, pp. 279–286.
41. Merbl Y. (2014) Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6 Concentrations in Cerebrospinal Fluid of Dogs After Seizures. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, no 28, pp. 1775–1781.
42. Sun Y. (2019) Interleukin-10 inhibits interleukin-1 β production and inflammasome activation of microglia in epileptic seizures. *Journal of Neuroinflammation* (electronic journal), 16:66. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1452-1>.
43. Teletaeva G.M. (2007) Citokiny i protivopuholevyj immunitet [Cytokines and anti-tumor immunity]. *Prakticheskaya onkologiya*, vol. 8, no 4, pp. 211–218.
44. Lipatova L.V., Serebryanaya N.B., Sivakova N.A. (2018) Rol' nejrovospaleniya v patogeneze epilepsii [Role of neuroinflammation in pathogenesis of epilepsy]. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika, (specvypusk 1)*: pp. 38–45.

Подана/Submitted: 04.06.2021

Принята/Accepted: 23.09.2021

Контакты/Contacts: garikzaitcev@yandex.ru