

## **Роль нейровоспаления в развитии эпилептических процессов в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии у крыс**

**Зубарева О.Е., Дёмина А.В., Захарова М.В., Коваленко А.А., Харисова А.Р., Зайцев А.В.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова» Российской академии наук.  
194223, Санкт-Петербург, проспект Тореза, д. 44

## **The role of neuroinflammation in the development of epileptic processes in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in rats**

**Zubareva O.E., Demina A.V., Zakharova M.V., Kovalenko A.A., Kharisova A.R., Zaitsev A.V.**

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences,  
Prospekt Torez 44, St. Petersburg 194223, Russian Federation

Эпилепсия — одно из наиболее тяжелых неврологических заболеваний человека, характеризующееся предрасположенностью к развитию спонтанных рецидивирующих судорог. Сложность лечения эпилепсии связана с недостаточной изученностью её патогенетических механизмов. Существующие на сегодняшний день методы лечения оказываются неэффективными у 30% пациентов, что делает актуальным разработку новых методов терапии. В последние годы активно обсуждается роль нейровоспалительных процессов в патогенезе эпилепсии. В частности, предполагается, что высокая продукция в мозге провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 бета (IL-1 $\beta$ ), фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и другие, может усугублять развитие эпилепсии. С другой стороны, действие провоспалительных цитокинов в мозге ограничивается противовоспалительными цитокинами, антагонистом рецептора IL-1 (IL-1RA, ген - *Il1rn*), блокирующего эффекты IL-1 $\beta$ , и другими. Экспрессия этих факторов в процессе эпилептогенеза изучена недостаточно. Также малоизученной остается роль провоспалительных цитокинов в формировании спонтанных рецидивирующих судорог и связанных с ними нарушений поведения.

**Целью** данной работы было исследование роли про- и противовоспалительных цитокинов в развитии патологических процессов в экспериментальной модели височной эпилепсии. Решались задачи: 1) изучения экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов на разных этапах эпилептогенеза; 2) исследования влияния курсовых введений противовоспалительного цитокина IL-1RA (препарат анакинра) на развитие спонтанных рецидивирующих судорог и связанных с ними нарушений поведения. Исследование выполнено с использованием литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии. Данная модель является хронической, она позволяет смоделировать различные этапы эпилепто-

генеза: острый период, вызванный введением пилокарпина (ПК), латентный (когда судороги не проявляются) и хронический, характеризующийся развитием спонтанных рецидивирующих судорог. Патоморфологические изменения, происходящие в мозге экспериментальных животных в литий-пилокарпиновой модели эпилепсии, подобны тем, которые наблюдаются при развитии эпилепсии у людей. Исследование выполнено на крысах самцах Вистар в возрасте 7–8 недель жизни. Крысам вводили хлорид лития в дозе 127 мг/кг, через сутки после этого были сделаны инъекции метилскополамина (1 мг/кг) для предотвращения периферических эффектов конвульсанта. Через час после метилскополамина у животных индуцировали судороги, для чего вводили пилокарпин в/б по 10 мг/кг через каждые полчаса до достижения выраженного эпилептического статуса (сила судорог 4 и более баллов по шкале Racine, 1972), всего по 20–40 мг/кг. Через 75 минут после развития эпилептического статуса судороги купировались введением диазепама в дозе 10 мг/кг. Контрольной группе вводили LiCl и физиологический раствор. Через 3, 7 дней (латентная фаза модели) и 60 дней (хроническая фаза модели) осуществляли забор образцов мозга. Анализ экспрессии генов *Il1b*, *Tnfa* и *Il1rn*, а также *Aif1* (*IBA1*, маркер активации микроглии) и *Nlrp3* (*NLRP3*, основной компонент инфламмасом) проводили методом ОТ-ПЦР в реальном времени в височной коре, вентральном и дорзальном гиппокампе. Отдельной группе крыс через час после пилокарпина и далее в течение 10 дней 1 раз в сутки вводили препарат анакинра (в/б, 5 инъекций по 100 мг/кг и 5 инъекций по 50 мг/кг). Через 6 недель после введения пилокарпина у леченых и нелеченых крыс оценивали выраженность спонтанных рецидивирующих судорог. На 7–10-е и 45–52-е сутки производили тестирование поведения в тестах Открытое поле и Социальный тест.

---

**Результаты и обсуждение.** Показано, что пилокарпин-индуцированные судороги приводили к значительному повышению экспрессии всех исследованных генов как в гиппокампе, так и в височной коре. Усиление экспрессии гена *Tnfa* было краткосрочным, к 7-му дню после судорог оно уже не наблюдалось. Экспрессия гена *Ш1b* на третий день анализа была увеличена в височной коре. Через неделю после судорог повышение продукции мРНК *Ш1b* выявлялось в вентральном и дорзальном гиппокампе, в дорзальной области гиппокампа оно сохранялось и в хроническую фазу модели (60-е сутки после введения пилокарпина). Увеличение экспрессии гена *Ш1n* имело место во всех исследованных структурах мозга в латентную фазу модели, в хроническую фазу оно сохранялось только в дорзальной области гиппокампа.

Продукция мРНК *Nlrp3* и *Aif1* аналогично была значительно повышена в обеих областях гиппокампа и в височной коре в латентную фазу литий-пилокарпиновой модели. Увеличение экспрессии данных генов

сохранялось к 60-м суткам анализа только в дорзальной области гиппокампа.

**Заключение.** Таким образом, при развитии хронических эпилептических процессов, наиболее выраженное нейровоспаление развивается в дорзальном гиппокампе.

Показано также, что введение анакинры подавляло продолжительность и частоту спонтанных рецидивирующих припадков в хронической фазе литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии. Кроме того, оно предотвращало характерную для экспериментальных животных двигательную гиперактивность в тесте Открытое поле (в латентном периоде) и нарушение социальных взаимодействий (как в латентном, так и в хроническом периоде модели).

Полученные данные углубляют представление о роли воспалительных процессов в эпилептогенезе и могут быть использованы при разработке новых методов лечения.

*Работа поддержана грантом РФФ №21-15-00430.*