Некоторые нейроиммунные механизмы в патогенезе эпилепсии

Кузнецова Л.В., Ветрилэ Л.А., Карпова М.Н.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Балтийская ул., 8

Обзор посвящен анализу нейроиммунных взаимодействий в патогенезе эпилепсии. Приводятся результаты исследований, свидетельствующих о важной роли нейроиммунных процессов в дебюте заболевания, стадии его доклинического и клинического течения. Обсуждается патогенетическая роль провоспалительных цитокинов, антител к антигенам нервной ткани и нейротрансмиттерам, таким, как ГАМК, глутамат, дофамин и серотонин в патогенезе эпилепсии. Представленные в обзоре данные свидетельствуют о необходимости определения иммунного статуса больных эпилепсией для определения тяжести заболевания и назначения адекватного лечения. Приводятся данные собственных экспериментальных исследований о противосудорожной активности антител к глутамату и оппозитном проконвульсивном эффекте антител к ГАМК на разных моделях эпилептической активности.

Ключевые слова: *эпилепсия, цитокины, антитела, ГАМК, глутамат*

Введение

Эпилептогенез, по определению Г.Н. Крыжановского, является ярким примером дизрегуляционной патологии, а сама эпилепсия — дизрегуляционной болезнью [18]. В основе эпилепсии лежит патологическая эпилептическая система, которая охватывает не только двигательную, но и иммунную, а также другие интегративные системы, включая различные сферы деятельности ЦНС [6, 9, 18]. Импульсом для изучения роли нейроиммунного взаимодействия в патогенезе эпилепсии послужили сформировавшиеся в последние десятилетия представления о неразрывном единстве функций двух основных интегративных систем организма: нервной и иммунной. В структуру патогенетического механизма судорожного синдрома вовлечены отделы мозга, входящие в аппарат нервной регуляции функций иммунной системы — гиппокамп и амигдалярный комплекс, что обусловливает неизбежность возникновения иммунологических расстройств у больных эпилепсией. Исследования в области иммунологии, нейроиммунологии и нейроиммунопатологии значительно расширили представления о роли нейроиммунных процессов в патогенезе эпилепсии.

Регуляторные влияния ЦНС на иммунную систему опосредуются нейротрансмиттерами, нейрогормонами и нейропептидами. Многие эндогенные биорегуляторы, такие как нейропептиды, гормоны, цитокины, продуцируются как в ЦНС, так и в иммунной системе. На иммунокомпетентных клетках имеются рецепторы почти ко всем известным нейрорегуляторным факторам. Иммунная система, в свою очередь, может регулировать деятельность ЦНС посредством цитокинов и аутоантител (аутоАТ) к антигенам нервной ткани [19, 45].

Иммунный статус при эпилепсии

Согласно современным представлениям об эпилептогенезе, иммунным процессам отводится особая роль в дебюте заболевания, стадии его доклинического и клинического течения. Нарушения иммунного статуса у больных эпилепсией обнаружены многими исследователями, отметившими изменения в системе как клеточного, так и гуморального иммунитета. Угнетение гуморального и клеточного звеньев иммунитета наблюдается уже в доклинической стадии эпилепсии, что проявляется в относительном и абсолютном снижении содержания CD3+, CD4+ (лимфокин-секретирующих) клеток и умеренным повышением экспрессии CD8+ [5]. Для иммунного статуса больных эпилепсией в клинической стадии также характерен дефицит Т-клеточного иммунитета. Снижается общее количество зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и уменьшается их митогенная активность. Так же, как и в доклиническую стадию, наблюдается дефицит Т-хелперов (CD4+) и снижение количества Т-супрессоров/киллеров (CD8+-лимфоцитов), что приводило к снижению иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) за счет количественного уменьшения субпопуляции лимфоцитов класса CD4+ [23].

Гуморальный иммунитет характеризуется снижением иммуноглобулинов классов А, М, увеличением иммуноглобулинов класса Е, относительным увеличением количества В-лимфоцитов и повышением иммуноглобулинов сывороточного спектра-класса, ответственных за первичный иммунный ответ, что может свидетельствовать о раздражении гуморального звена [23]. Высокое содержание провоспалительных цитокинов в крови — фактора роста нервов (ФНО), интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-2), являющихся причиной патологических локальных и системных изменений [5, 59].

Нарушения иммунной системы особенно выражены при резистентных формах эпилепсии, для которых характерны уменьшение количества естественных киллеров и снижение их цитолитической активности, изменение функции Т- и В-лимфоцитов, низкие показатели общих лимфоцитов CD3+ и их субпопуляций — CD4+ и CD8+. У больных резистентной формой эпилепсии иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+), показатели фагоцитоза, содержание В-лимфоцитов были ниже, чем у пациентов с курабельной эпилепсией. В группе больных с курабельной эпилепсией выявлено увеличение количества иммуноглобулинов сывороточного спектра, а у больных с резистентной эпилепсией — снижение их количества, что может свидетельствовать об истощении защитных функций организма [2, 23].

Недостаточность фагоцитарной активности приводит к повышению содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови по сравнению с группой здоровых людей [5]. Выявлена прямая корреляция между содержанием циркулирующих иммунных комплексов в крови и тяжестью проявления заболевания. У больных эпилепсией с единичными эпилептическими припадками содержание циркулирующих иммунных комплексов в крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) достоверно не отличалось от нормы [9]. Однако в период эпилептического статуса и серий эпилептических припадков обнаружено повышение ЦИК более чем в 2 раза. У некоторых больных содержание ЦИК повышалось до развития эпилептического статуса [23]. Наблюдаемое угнетение фагоцитоза у больных обусловлено фазами заболевания: снижением способности нейтрофилов к фагоцитозу в период эпилептических припадков и возрастанием после их купирования [9].

Клинические и экспериментальные исследования показали, что применение антиэпилептических препаратов не улучшает состояние иммунитета. Большинство препаратов (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и вальпроат) оказывали иммуносупрессивное действие, повышая значение иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+, изменяя уровни сывороточных иммуноглобулинов и повышая уровень провоспалительных цитокинов [41, 79]. Некоторые антиэпилептические препараты (прогабид, стирипентол, лореклезол, тиагабин) оказывают иммуносупрессивное действие, снижая митоген-индуцируемую пролиферативную активность спленоцитов у мышей C57Bl/6 [42]. У пациентов, страдающих эпилепсией и находящихся на монотерапии, прием карбамазепина и ламотриджина приводил к снижению уровней иммуноглобулинов [77].

Применение иммунотерапии, основанной на принципах индивидуальности и комплексности с учетом патогенетических особенностей заболевания, приводит к положительным результатам и признается многими исследователями [23, 39, 44, 63, 66]. Сочетанное применение антиэпилептических препаратов и иммуномодулирующей терапии, включающей стероидные гормоны, внутривенное введение иммуноглобулинов, тималина, Т-активина, тимогена, тимоптина, циклоферона, пропротена S-100, полиоксидония и кортексина, в ряде случаев оказалось эффективнее, чем просто терапия антиэпилептическими препаратами [5, 23, 39].

Исследования отечественных и зарубежных авторов показывают, что иммунотерапия способствует нормализации иммунного статуса, достоверно повышая количество Т-лимфоцитов, восстанавливая соотношение их субпопуляций, активизирует функцию фагоцитов и гуморальную защиту, что свидетельствует о регрессе аутоиммунного процесса, представляющего немаловажную патобиологическую сущность эпилептогенеза [5, 23, 39, 44, 76]. Хотя следует признать, что не во всех случаях иммунотерапия оказывается эффективной. Отрицательный ответ на иммунотерапию, в основном, наблюдали у пациентов с негативной реакцией на аутоАТ к нейрональным антигенам [76, 78]. В связи с этим представляют интерес данные, полученные при изучении спектра антител (АТ) к антигенам нервной ткани у детей с различными формами эпилепсии [76]. Было показано, что наиболее выраженный ответ на иммунотерапию наблюдался у детей с наличием аутоАТ к поверхностно-нейрональным антигенам — NMDA-рецепторам и потенциал-зависимому калиевому канальному комплексу — в сравнении с детьми, у которых эти аутоАТ не были выявлены или были выявлены аутоАТ к глутаматдекарбоксилазе. Авторы делают вывод, что определение спектра аутоАТ у больных эпилепсией может играть важную роль в прогнозе развития заболевания и назначения адекватного лечения. Подтверждением служат исследования об эффективности иммунотерапии (преднизалон, азатиоприн) у больных с выявленным высоким титром аутоАТ к потенциалзависимому калиевому канальному комплексу. У больных с выявленными аутоАТ к глутаматдекарбоксилазе иммунотерапия не улучшала контроль над приступами [66].

Цитокины при эпилепсии

Система цитокинов играет важную роль в процессах нейронального развития и регуляции нервной системы в условиях нормы и при различных патологических состояниях, в том числе и при эпилепсии. Цитокины являются основными посредниками нейроиммунных взаимовлияний и взаимодействий в норме и при патологии; им принадлежит важная роль в нейроиммуноконтактах. В последние годы интенсивно изучается патогенетическая роль провоспалительных цитокинов в механизмах развития клинических и экспериментальных форм эпилепсии. На экспериментальных моделях эпилепсии и в клинических исследованиях показано, что провоспалительные цитокины обладают проконвульсивными свойствами. Уровень провоспалительных цитокинов повышается при судорогах и эпилептическом статусе, вызванных химическими агентами или электростимуляцией [43, 80]. Выявлена связь между цитокинами и нейротрансмиттерными системами, играющими ключевую роль в патогенезе эпилепсии — ГАМК- и глутаматергическими. Показано, что провоспалительные цитокины — ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО — ингибируют обратный захват глутамата астроцитами [56]. ФНО может индуцировать нейротоксический эффект, изменяя активность глутаматного транспортера EAAT1 [46].

Провоспалительный цитокин ИЛ-1β экспрессируется на очень низком уровне в ЦНС животных и человека [74, 80]. Однако его экспрессия резко возрастает в коре, гиппокампе и гипоталамусе после острых эпилептических судорог у крыс и мышей [47, 50]. Уровень ИЛ-1β существенно возрастал в гиппокампе и коре головного мозга крыс после электростимуляционного киндлинга и внутригиппокампального введения каиновой кислоты [80]. Введение в гиппокамп крыс ИЛ-1β за 10 мин до инъекции каиновой кислоты увеличивало длительность как электрографических, так и поведенческих судорог [80]. У трансгенных мышей с нарушением биосинтеза ИЛ-1β или Toll-like-рецептора (TLR4-рецептора, индуцирующего синтез цитокинов) снижается восприимчивость к судорогам [71]. Можно предположить, что иммунная система участвует в инициации судорог, продуцируя ИЛ-1β [43]. В эпилептических тканях мозга у больных с темпорально-лобной эпилепсией выявлено повышение уровня цитокина ИЛ-1β и увеличение функциональной активности его рецептора ИЛ-1R1 [74].

Провоспалительный цитокин ИЛ-2 (человеческий и мышиный рекомбинантный) способствует усилению су-

дорог у мышей DBA/2 в ответ на субпороговое звуковое воздействие, а также на других экспериментальных моделях эпилепсии, в частности бикукулиновой, цефазолиновой (ослабление ГАМКергической передачи) и каинатной (усиление глутаматергической передачи). Предварительное интравентрикулярное введение моноклональных АТ против мышиного ИЛ-2 предупреждало развитие аудиогенных судорог, при этом более эффективным было защитное действие моноклональных АТ против рецептора ИЛ-2. Следовательно, проконвульсивное действие ИЛ-2 может опосредоваться как усилением эффектов возбуждающих аминокислот, так и угнетением активности ГАМК [49].

У пациентов с тонико-клоническими судорогами наблюдалось повышение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 как в спинномозговой жидкости (СМЖ), так и в сыворотке крови [37, 73]. Высокие концентрации ИЛ-6 в мозге экспериментальных животных оказывают нейротоксическое и проконвульсивное действие [58].

Имеются противоречивые данные о роли ФНО в патогенезе эпилепсии и судорожных расстройств. Введение рекомбинантного мышиного ФНО в гиппокамп мышей существенно сокращало длительность судорог, вызванных каинатом [40]. С другой стороны, внутрибрюшинное введение ФНО увеличивало продолжительность эпилептиформных разрядов в течение электростимуляционного киндлинга амигдалы у крыс. Кроме того, формирование киндлинга сопровождалось увеличением содержания ФНО в структурах мозга и плазме крови. У трансгенных мышей с избыточной экспрессией ФНО в астроцитах судорожные приступы были короче, чем в контроле, в то время как у трансгенных мышей, лишенных ФНО-рецепторов, судорожные приступы были более продолжительными [40]. Повышенная продукция ФНО и ИЛ-6 обнаружена у собак с наследственной эпилепсией и выраженными поведенческими судорогами [75].

У пациентов через 24 ч после острых тонико-клонических или вторично-генерализованных припадков [73], а также у больных с фебрильными судорогами [82] не обнаружено существенных изменений уровня ФНО в плазме и СМЖ. Тогда как у больных с симптоматической эпилепсией, в генезе которых превалирует нейроинфекция, отмечается повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов. Причем запуск цитокинового каскада начинался с четырехкратного повышения экспрессии ФНО. Исследования иммунного статуса у детей с генерализованными тонико-клоническими судорогами выявили повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО. Их уровень еще больше увеличивался у больных с более частыми приступами [1].

Таким образом, многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют об активации всей цитокиновой сети у человека и экспериментальных животных. Доказана роль провоспалительных цитокинов в патологических процессах, происходящих в эпилептических тканях, в том числе таких, как повреждение нейронов и глиальных клеток, нейрогенез, активация пролиферации, а также изменения в проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [38, 51, 64, 68, 75]. Анализ клинического и экспериментального материала убедительно свидетельствует о том, что цитокины представляют важное патогенетическое звено в формировании хронических нарушений контроля возбудимости нейрональных образований мозга.

Аутоантитела к антигенам нервной ткани при эпилепсии

Иммунная система здорового человека продуцирует аутоАТ ко всем антигенам собственного организма, в том числе, и к антигенам мозга. В норме их концентрация поддерживается в определенных физиологических пределах [16, 26].

Одним из существенных проявлений иммунных дисфункций при эпилепсии является усиленная продукция аутоАТ к рецепторам, нейромедиаторам, пептидам, ферментам и др. Так, у больных эпилепсией и на экспериментальных моделях у животных обнаружена усиленная продукция аутоАТ к глутаматным NMDA- и AMPA-рецепторам, глутаматдекарбоксилазе, потенциал-зависимому калиевому канальному комплексу, белку S100b, глиальному фибриллярному кислому белку, фактору роста нервов, фосфолипидам, основному белку миелина, а также к нейромедиаторам ГАМК, глутамату, серотонину и дофамину [7, 24, 25, 27, 28, 44, 52, 62]. При изучении аутоиммунных процессов при эпилепсии важно определить: аутоАТ к каким антигенам наиболее значимы в патогенезе эпилепсии? Определение спектра и уровня аутоАТ к антигенам нервной ткани у больных эпилепсией может служить важным критерием определения тяжести заболевания и назначения адекватного лечения.

GluR3B-пептид является основным антигенным эпитопом у человека. Он обладает уникальным топографическим положением в шарнирной области AMPA-рецептора, связывая два модульных региона GluR3 внеклеточного домена. Возможно, это уникальное положение и способствует иммуногенности пептида GluR3B. АутоАТ могут связывать GluR3 домен, способствуя тем самым открытию ионных каналов [61]. АутоАТ к GluR3B-пептиду обнаружены у значительного числа пациентов с фокальной эпилепсией и тяжелыми формами резистентной эпилепсии [62].

Патологическая роль АТ к GluR3 до сих пор не достаточна ясна. Сыворотка животных, иммунизированных GluR3 фрагментом, может проявлять свойства, подобные агонистам глутамата [61]. АТ к $GluR3B_{372-395}$ (короткий аминокислотный внеклеточный фрагмент), полученные от мышей, и АТ к $GluR3_{245-457}$ (длинный аминокислотный фрагмент), полученные от кроликов, вызывали гибель нейронов в культуре [61, 83]. Обнаружено, что сыворотка крови и СМЖ больных, содержащие высокий уровень аутоАТ к GluR3B, вызывали гибель нейронов гиппокампа в культуре. С другой стороны, их способность вызывать спонтанные судороги еще не доказана. Иммунизация коротким GluR3B-пептидом крыс и мышей разных линий не только не вызывала спонтанной судорожной активности, но и приводила к снижению частоты судорог и их тяжести в ответ на введение конвульсанта пентилентетразола по сравнению с не иммунизированными животными и иммунизированными GluR3A-фрагментом [53].

Аффинно-очищенные АТ к GluR3B в концентрации, равной 1 мкМ, вызывали изменения мембранного потенциала в Xenopus ооцитах в значительно меньшей степени, чем каиновая кислота в концентрации 100 мкМ. Показательно, что именно в концентрации 1 мкМ аутоАТ к GluR3B обнаруживают в сыворотке крови больных эпилепсией [53]. По мнению авторов, аутоАТ могут оказы-

вать влияние на нейроны через определенные механизмы. Небольшая деполяризация, вызываемая аутоАТ к GluR3B, может подавлять гиперполяризацию, вызываемую тормозными нейронами, а также снимать Mg^{2+}-блок, облегчая активацию NMDA-рецепторов. Также аутоАТ к GluR3B могут понижать порог комплемент-индуцированной нейрональной гибели, так как, по мнению авторов, минимальная активация ионотропных рецепторов увеличивает чувствительность кортикальных нейронов к комплементной атаке [62, 85].

В иммунный процесс при эпилепсии вовлечены и другие субъединицы AMPA-рецепторов. Повышенный титр аутоАТ к GluR1 субъединице AMPA-рецепторов был обнаружен в крови больных с различными видами эпилепсии [7] и у детей с эпилепсией и пароксизмальными состояниями [27]. Усиленная продукция аутоАТ к GluR1-субъединице может быть связана с действием токсических концентраций глутамата и оксида азота на белковые и липидные структуры нейрональных мембран и на проницаемость ГЭБ [32].

В опытах на первичных культурах мозжечка и гиппокампа показано, что АТ (кроличьи) к субъединице GluR1 AMPA-рецепторов глутамата вызывали существенное увеличение внутриклеточного Ca^{2+} и деэнергизацию митохондрий, характерные для действия токсических концентраций глутамата [27, 32, 33]. В клинических исследованиях была выявлена зависимость частоты и тяжести эпилептических припадков, а также эффективности противоэпилептической терапии от уровня аутоАТ к AMPA-рецепторам. Тяжелое течение заболевания характеризуется максимальным титром аутоАТ к глутаматным AMPA-рецепторам и развитием фармакорезистентности. При низком титре аутоАТ к AMPA-рецепторам можно прогнозировать развитие ремиссии у больных парциальной эпилепсией [17].

У значительного числа больных эпилепсией в сыворотке крови обнаружены аутоАТ к субъединицам (NR1, NR2) рецептора глутамата NMDA-типа [44, 53, 76]. В экспериментах на крысах внутрижелудочковые инъекции АТ к субъединицам NMDA-рецептора приводили к снижению экспрессии NMDA-рецепторов в нейронах головного мозга [48]. Обнаружено снижение плотности NMDA-рецепторов в культуре клеток гиппокампа крыс при ее культивировании со СМЖ пациентов, содержащей аутоАТ к субъединице NR1 NMDA-рецепторов. Снижение плотности рецепторов коррелировало с титром аутоАТ [57]. СМЖ пациентов, содержащая аутоАТ к NMDA-рецептору, подавляет индукцию длительной потенциации в срезах гиппокампа мозга мышей [86]. Бауер [Bauer] с соавт. [43] на основании анализа литературных и собственных данных приходят к выводу, что АТ к NMDA-рецепторам могут проявлять свойства антагонистов NMDA-рецепторов. Представляют интерес исследования, в которых было показано, что введение АТ к NMDA-рецепторам в префронтальную кору мозга крыс приводит к повышению внеклеточной концентрации глутамата. По мнению авторов, АТ к NMDA-рецепторам блокируют внеклеточный эпитоп NR1 субъединицы NMDA-рецептора, что приводит к повышению уровня глутамата и дисбалансу между AMPA- и NMDA-рецепторами и гипернестабильности мозга [69, 70].

Известно, что основным ферментом синтеза ГАМК является глутаматдекарбоксилаза. В клинике аутоАТ к глутаматдекарбоксилазе обнаружены в сыворотке крови пациентов, страдающих резистентной формой эпилепсии [72] и у детей с различными видами эпилепсии [76]. Наиболее часто повышенный уровень аутоАТ к глутаматдекарбоксилазе обнаруживается у пациентов с темпорально-лобной эпилепсией [67]. Высокие титры аутоАТ к глутаматдекарбоксилазе найдены и у пациентов с неонатальными миоклоническими судорогами [60, 67].

Роль аутоАТ к глутаматдекарбоксилазе при эпилепсии недостаточно ясна. С одной стороны, можно предположить, что аутоАТ к глутаматдекарбоксилазе приводят к снижению активности фермента в ГАМКергических нейронах, способствуя снижению уровня ГАМК. Исследование влияния АТ к глутаматдекарбоксилазе *in vitro* показало, что экспозиция сыворотки, содержащей АТ к глутаматдекарбоксилазе, с культурой гиппокампальных клеток ведет к повышению спонтанной активности нейронов [81]. О возможной патологической роли аутоАТ к глутаматдекарбоксилазе свидетельствуют и клинические исследования. Так, у больных с темпорально-лобной эпилепсией с высоким титром аутоАТ к глутаматдекарбоксилазе наблюдали фармакорезистентность, а также ухудшение памяти и развитие депрессии [52]. Наличие повышенного уровня аутоАТ к глутаматдекарбоксилазе может служить одним из иммунологических маркеров тяжелого течения заболевания с возможным развитием фармакорезистентности [67, 72]. Другие авторы придерживаются противоположного мнения и считают, что АТ к глутаматдекарбоксилазе вряд ли непосредственно оказывают патологическое действие, поскольку их мишенью является внутриклеточный протеин [65, 66, 76]. В своем обзоре Бин [Bien] отмечает, что гибель нейронов у больных эпилепсией с аутоАТ к глутаматдекарбоксилазе скорее связана с действием цитотоксичных Т-клеток, чем с действием аутоАТ [44].

У больных эпилепсией выявлены аутоАТ к компонентам потенциал-зависимого калиевого канального комплекса [44, 76]. В некоторых случаях уровень аутоАТ к потенциал-зависимому калиевому канальному комплексу снижался после плазмафереза, что коррелировало с улучшениями клинических признаков эпилепсии [84]. Исследования ряда авторов показали, что пациенты с выявленными аутоАТ к потенциал-зависимому калиевому канальному комплексу лучше отвечают на комбинированную терапию (иммуномодулирующую с антиэпилептическими препаратами), чем просто на лечение антиэпилептическими препаратами [44, 66, 76].

АутоАТ могут образовываться и к низкомолекулярным веществам, например к нейромедиаторам [16]. Усиленная продукция аутоАТ к глутамату, ГАМК, серотонину и дофамину была обнаружена в процессе пентилентетразолового киндлинга у мышей C57Bl/6 [4, 13]. Киндлинг как модель хронической эпилептизации мозга наиболее близка к человеческой эпилепсии и отражает существенные стороны патогенеза эпилептического синдрома, приближая его к клиническим особенностям развития заболевания. Процесс киндлинга имеет стадийность и каждая стадия характеризуется своими, ей присущими, особенностями развития [29—31]. Ранняя стадия киндлинга (до появления судорожного синдрома) отражает в большей степени механизмы абсансной формы эпилепсии, а заключительная стадия — представляет собой генерализованные тонико-клонические судороги. Феноменологически

киндлинг проявляется в снижении судорожного порога в ответ на тестирующую дозу конвульсанта. Через 14 дней проведения киндлинга повышенный уровень аутоАТ к глутамату был обнаружен у всех мышей, к ГАМК — у 60%, к серотонину — у 70%, к дофамину — у 90% животных. После окончания киндлинга (через 24 дня ежедневного введения конвульсанта пентилентетразола) частота обнаружения аутоАТ к глутамату снизилась до 59%, к ГАМК — существенно не менялась. В этот же период наблюдали уменьшение частоты обнаружения аутоАТ к дофамину до 47%, а к серотонину — увеличение до 94%. Сравнительный анализ частоты встречаемости аутоАТ и тяжести судорожной реакции, которую оценивали в баллах по общепринятой 5-балльной шкале, выявил снижение частоты обнаружения аутоАТ к ГАМК и серотонину у животных с тяжестью судорог 4-5 баллов [4, 13]. Снижение частоты обнаружения аутоАТ к глутамату и дофамину в динамике развития киндлинга, а также снижение частоты обнаружения аутоАТ к ГАМК и серотонину у животных с тяжестью судорог в 4-5 баллов может происходить в результате их связывания с соответствующими нейромедиаторами в ЦНС. Уровень выявляемых аутоАТ в сыворотке крови в динамике киндлинга существенно не менялся. Возможно, это связано с тем, что в сыворотке крови можно определить только свободные антитела, а часть антительного пула, связанного с соответствующим нейроантигеном, а также часть АТ, проникших в мозг, недоступны для идентификации [26]. Следует отметить, что аутоАТ к нейромедиаторам были обнаружены и у мышей с отсутствием поведенческих проявлений судорог. По-видимому, это объясняется тем, что на ранней стадии киндлинга повторные введения конвульсанта пентилентетразола в субсудорожной дозе вызывают ЭЭГ-графические изменения, соответствующие проявлениям абсансной формы эпилепсии. В связи с индивидуальными различиями в чувствительности животных к ежедневным инъекциям конвульсанта, длительность этой стадии может варьировать от 3-6 суток у чувствительных и до 20 и более суток у менее чувствительных к пентилентетразолу животных. При этом с течением времени у животных, более устойчивых к конвульсивному действию, т.е. устойчивых к развитию классического киндлинга, отмечается нарастание выраженности ЭЭГ-графических и поведенческих проявлений абсансной формы эпилепсии [15].

Усиленная продукция аутоАТ к нейромедиаторам — глутамату, ГАМК, серотонину и дофамину — обнаружена и в клинических исследованиях у больных с фокальной эпилепсией [24]. У пациентов с неблагоприятным прогнозом контроля над припадками были выявлены высокие показатели уровня аутоАТ к ГАМК и дофамину. По мнению автора, повышение уровня этих аутоАТ при эпилепсии может служить прогностическим критерием тяжелого течения заболевания и использоваться уже на ранних этапах подбора адекватной противоэпилептической терапии. У детей с посттравматической эпилепсией также выявлено увеличение уровней аутоАТ к глутамату, ГАМК, дофамину и серотонину [28].

В ряде работ показано, что одной из наиболее характерных черт аутоиммунных нарушений при эпилепсии являются изменения индекса идиотип/антиидиотипической иммунореактивности [24,28]. Обнаружена корреляция между уровнем аутоАТ к белку S100b, к глиальному фибриллярному кислому белку, величиной индекса аутоАТ/антиидиотипические АТ и клиническими показателями тяжести эпилептического процесса [25]. По мнению авторов, этот факт указывает на недостаточность сдерживающего влияния антиидиотипов по отношению к идиотипическим АТ.

Возможность иммунного ответа на низкомолекулярные вещества, в том числе и на линейные аминокислоты (глутамат и ГАМК), можно объяснить их естественным комплексированием с белками крови и образованием эндогенных конъюгатов. В процессе биотрансформации нейромедиаторов образуются активные метаболиты (хиноны, семихиноны, эпоксиды), которые при ковалентном связывании с белками сыворотки крови образуют естественные конъюгированные антигены, индуцирующие продукцию аутоАТ [16]. Другой возможный путь образования аутоАТ к нейромедиаторам может быть связан с механизмом идиотип-антиидиотип регуляцией иммунного ответа в соответствии с сетевой концепцией иммунной системы, что приводит к формированию порочного круга и непрерывному течению патологического процесса [26]. Индукцию синтеза аутоАТ к нейромедиаторам у больных эпилепсией и при пентилентетразоловом киндлинге у мышей можно рассматривать как свидетельство нарушения нейроиммунного взаимодействия при данной форме патологии ЦНС, также нельзя исключить патогенетическую или протективную роль выявляемых аутоАТ. Одним из подходов изучения роли аутоАТ к нейромедиаторам в патогенезе эпилепсии является проведение экспериментальных исследований с применением АТ к соответствующим нейромедиаторам.

Влияние антител к глутамату и ГАМК на эпилептическую активность

Повышение судорожной активности мозга сопровождается нарушением функционирования многих систем, в том числе, глутамат- и ГАМК-ергических. Дисбаланс между этими системами является ключевым в патогенезе эпилепсии. Одним из механизмов, препятствующих действию нейромедиаторов, могут быть АТ к ним, образующиеся в ответ на их усиленное высвобождение в ЦНС. Получение специфических АТ к нейротрансмиттерам глутамату и ГАМК открывает новые перспективы в изучении их роли при эпилепсии.

Одним из подходов к изучению влияния АТ к глутамату на эпилептическую активность является инициация образования АТ к глутамату путем активной иммунизации животных конъюгатом глутамата с бычьим сывороточным альбумином. АТ к глутамату, выработанные в результате активной иммунизации конъюгатом глутамата с бычьим сывороточным альбумином, оказывают противосудорожное действие на острые генерализованные судороги, вызванные внутривенным титрованием конвульсанта пентилентетразола, вызывая повышение порогов клонических судорог и тонической фазы судорог с летальным исходом, а также увеличивая латентный период появления указанных судорог у мышей линий C57Bl/6 и BALB/c. Этот эффект наиболее выражен у мышей BALB/c, более чувствительных к действию конвульсанта [10, 12]. Данное обстоятельство может быть обусловлено генетически детерминированными различиями в активности нейротрансмиттерных, в частности, глутамат- и ГАМК-ергических систем мозга у мышей этих линий [55].

Имеются данные и о различиях в морфофункциональных характеристиках иммунной системы мышей BALB/c и C57Bl/6 [35].

Другим подходом является системное введение АТ к глутамату и ГАМК, полученных гипериммунизацией кроликов конъюгатами глутамат- и ГАМК-бычий сывороточный альбумин [11, 13, 20-22]. На модели острых генерализованных судорог, вызванных внутривенным титрованием конвульсанта пентилентетразола, однократное внутрибрюшинное введение аффинно-очищенных АТ к глутамату оказывало выраженное противосудорожное действие, вызывая повышение порогов клонических судорог и тонической фазы судорог с летальным исходом у мышей C57Bl/6. Эффекты АТ сохранялись в течение 24 ч после их введения [21]. Вместе с тем, АТ к глутамату не оказывали влияния на развитие хронической эпилептизации мозга — пентилентетразолового киндлинга при внутрибрюшинном введении мышам C57Bl/6 [20]. В то же время они оказывали противосудорожное действие на острые генерализованные судороги у мышей C57Bl/6 с повышенной в результате киндлинга судорожной готовностью мозга [11].

Проникновение АТ в головной мозг при их внутрибрюшинном введении ограничено ГЭБ. Эффективным способом доставки в организм пептидов, белков и моноклональных АТ в ЦНС является интраназальный, который широко применяется в клинической и экспериментальной практике. При интраназальном введении вещества, в том числе и γ-глобулины, могут проникать в мозг, минуя ГЭБ в течение 1,5—4,5 мин в концентрациях на 88-98% выше, чем при других способах введения [54]. Изучение влияния АТ к глутамату при их интраназальном введении на модели острых генерализованных судорог, вызванных пентилентетразолом, показало, что они также оказывают противосудорожное действие, но в дозах, значительно более низких (83 раза), чем при внутрибрюшинном введении [14]. АТ к глутамату при их интраназальном введении оказывают противосудорожное действие и на модели фокальной пенициллин-индуцируемой эпилептической активности у ненаркотизированных свободно передвигающихся крысах самцах линии Вистар с регистрацией электрокортикограммы. Показано, что предварительное интраназальное введение АТ к глутамату вызывает увеличение латентного периода появления иктальных разрядов и значительное уменьшение частоты их генерирования [22].

АТ к основному тормозному медиатору ГАМК при их предварительном однократном внутрибрюшинном введении оказывали оппозитное проконвульсивное действие на острые генерализованные судороги, вызванные внутривенным титрованием конвульсанта пентилентетразола, которое выражалось в снижении порогов клонических судорог и тонической фазы судорог с летальным исходом, а также в уменьшении латентного периода возникновения указанных судорог у мышей C57Bl/6 [13].

АТ к ГАМК при их однократном внутрибрюшинном введении оказывают проконвульсивное действие и в процессе хронической эпилептизации мозга мышей C57Bl/6 — пентилентетразолового киндлинга, вызывая увеличение количества животных с судорогами и тяжести судорог [13].

Совпадение эффектов активной иммунизации конъюгатом глутамата с бычьим сывороточным альбумином и разных способах введения АТ к глутамату свидетельствует о существовании общего механизма их действия на ЦНС [12]. Механизм действия АТ на ЦНС — это сложный процесс, включающий несколько аспектов. АТ к нейромедиаторам при активной иммунизации и при их системном введении способны проникать через ГЭБ в ЦНС в количестве достаточном для изменения функциональной активности нервной системы. По-видимому, в результате связывания глутамата, проникшими в ЦНС АТ, происходит подавление активности глутаматергической системы, с чем, по-видимому, и связан противосудорожный эффект АТ к глутамату. Проконвульсивное действие АТ к ГАМК связано, по-видимому, с подавлением АТ к ГАМК активности ГАМКергической системы. Таким образом, АТ к нейромедиаторам при активной иммунизации и при разных способах их введения способны изменять уровень медиаторов в структурах мозга. Свидетельством этому являются результаты исследований, проведенных на другой модели патологии ЦНС — стресс-индуцированном синдроме, в которых было показано восстановление АТ к глутамату, измененного в результате стрессорного воздействия уровня глутамата в гиппокампе [3]. Кроме того, исследование методом микродиализа показало, что иммунизация крыс конъюгатом глутамата с бычьим сывороточным альбумином изменяет в дорсальном гиппокампе профиль содержания глутамата и ГАМК в динамике стрессорного воздействия и постстрессорного периода [36]. Возможность изменения содержания нейромедиаторов в структурах мозга АТ к ним показана и в опытах на интактных мышах C57Bl/6. Установлено изменение содержания серотонина, дофамина и их метаболитов в коре и гиппокампе головного мозга мышей при однократном внутрибрюшинном введении АТ к серотонину и дофамину [8,34].

Другим возможным механизмом действия АТ к нейромедиаторам является связывание нейромедиаторов в циркуляции с последующим изменением их биосинтеза в ЦНС. Кроме того, возможно и опосредованное действие АТ через медиаторы иммунной системы — цитокины. Таким образом, антитела к возбуждающим и тормозным нейромедиаторам глутамату и ГАМК, играющие ключевую роль в патогенезе эпилептической активности, оказывают нейромодулирующее действие, изменяя активность патологической эпилептической системы. АТ к глутамату оказывают противосудорожное действие, а АТ к ГАМК — оппозитное, проконвульсивное.

Заключение

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы и значимой медико-социальной проблемой. До настоящего времени участие иммунных механизмов в патогенезе эпилепсии недостаточно изучено и возможность воздействия на них в практической медицине остается не вполне реализованной. Структурные и нейрохимические особенности патогенеза эпилепсии обусловливает развитие иммунологических изменений, выражающихся в угнетении как гуморального, так и клеточного иммунитета уже в доклинической стадии заболевания. Одним из существенных проявлений дизрегуляции нейроиммунных взаимодействий является усиленная продукция аутоАТ к нейроантигенам: нейромедиаторам, рецепторам, нейропептидам, ферментам и др. При этом аутоАТ могут играть как патогенетиче-

скую роль (например, АТ к глутаматным рецепторам, АТ к ГАМК), так и протективную роль (АТ к глутамату).

На основании представленных в обзоре результатов исследований можно прийти к заключению, что изучение роли нейроиммунных процессов в патогенезе эпилепсии является исключительно важным и перспективным направлением для разработки новых подходов лечения пациентов. Несмотря на большое количество работ, посвященных исследованию нейроиммунопатологических процессов в патогенезе эпилепсии, все еще остается много вопросов, требующих дальнейшего изучения для выработки эффективной стратегии лечения эпилепсии.

Список литературы

1. Буртолик Е.В., Афанасьева В.А. Изменение иммунного статуса у детей, больных различными формами эпилепсии // Нейроиммунология. — 2002. — Т. 1, №2. — С. 37—38.

2. Васильева О.А., Громов С.А., Липатова Л.В. Роль иммунных нарушений в процессе эпилептизации головного мозг // Патогенез. — 2006. — Т. 4, №1. — С. 41.

3. Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., Кудрин В.С., Клодт П.М. Влияние антител к глутамату на развитие стресс-реакции и содержание нейромедиаторов в гиппокапе и гипоталамусе крыс с разной поведенческой активностью // Бюл. экспер. биол. и мед. — 2013. — Т. 155, №3. — С. 293—298.

4. Ветрилэ Л.А., Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю., Карпова М.Н. Аутоантитела к глутамату, ГАМК, серотонину и дофамину в динамике развития хронической эпилептизации мозга мышей С57Bl/6 // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2010. — №2. — С. 11—14.

5. Громов С.А., Хоршев С.К., Бессмельцев С.С. и др. Нейроиммунопатологические механизмы доклинического эпилептогенеза и их коррекция циклофеном // Журн. неврол. и психиатр. — 2003. — Т. 103, №12. — С. 34—38.

6. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Некоторые аспекты патогенеза эпилепсии // Мед. акад. журн. — 2006. — Т. 6, №2. — С. 3—11.

7. Дамбинова С.А., Изыкенова Г.А. Аутоантитела к подтипам глутаматных рецепторов — маркеры функционального поражения головного мозга: их диагностическое значение для выявления пароксизмальной активности и ишемии // Журн. высш. нервн. деятельности им. И.П. Павлова. — 1997. — Т. 47, №2. — С. 439—446.

8. Евсеев В.А., Миковская О.И., Ветрилэ Л.А. и др. Антитела к дофамину как нейромодуляторы поведенческих реакций мышей разных генотипов // Журн. высш. нервн. деят. — 2001. — Т. 52, №3. — С. 320—325.

9. Карлов В.А. Эпилепсия. — М.: Медицина, 1990. — 335 с.

10. Карпова М.Н., Ветрилэ Л.А., Клишина Н.Ю. и др. Повышение порогов судорожной реакции к конвульсанту коразолу после активной иммунизации конъюгатом глутамат-БСА мышей разных генетических линий // Бюл. экспер. биол. — 2003. — Т. 136, №9. — С. 287—289.

11. Карпова М.Н., Ветрилэ Л.А., Кузнецова Л.В. и др. Влияние системного введения антител к глутамату на судорожную реакцию мышей С57Bl/6, подвергшихся пентилентетразоловому киндлингу // Бюл. экспер. биол. — 2007. — Т. 143, №6. — С. 611—613.

12. Карпова М.Н., Ветрилэ Л.А., Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю. Повышение порогов судорожной реакции после активной иммунизации конъюгатом глутамат-БСА мышей и при системном введении антител к глутамату // Патогенез. — 2011. — Т. 9, №1. — С. 21—26.

13. Карпова М.Н., Ветрилэ Л.А., Трекова Н.А. и др. Нейроиммуномодулирующее действие антител к ГАМК на острую генерализованную и хроническую эпилептическую активность // Бюл. экспер. биол. — 2006. — Т. 142, №11. — С. 505—508.

14. Карпова М.Н., Кузнецова Л.В., Ветрилэ Л.А., Клишина Н.Ю. Повышение порогов судорожной реакции после интраназального введения антител к глутамату у мышей С57Bl/6 // Бюл. экспер. биол. и мед. — 2013. — Т. 155, №3. — С. 282—285.

15. Коболев Е.В. Влияние электрической стимуляции палеоцеребеллярной коры на спайко-волновую активность, индуцированную на ранней стадии коразолового киндлинга у крыс // Патол. физиол. и экспер. тер. — 2006. — №4. — С. 23—25.

16. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. — Л.: Наука, 1985. — 126 с.

17. Ковалева И.Ю., Лебедева А.В., Гехт А.Б. Аутоантитела к глутаматным AMPA-рецепторам у больных симптоматической парциальной эпилепсией // Журн. неврол. и психиатр. — 2006. — №1. — С. 79—82.

18. Крыжановский Г.Н. Фундаментальные механизмы и общие закономерности дизрегуляционной патологии нервной системы // Дизрегуляционная патология нервной системы / Под ред. Гусева Е.И., Крыжановского Г.Н. — М.: ООО Мед. информ. Агентство, 2009. — С. 100—106.

19. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. — М.: Изд-во НИИ ОП, 2003. — 438 с.

20. Кузнецова Л.В., Ветрилэ Л.А., Клишина Н.Ю., Карпова М.Н. Влияние антител к глутамату на судорожную реакцию мышей С57Bl/6 при хроническом эпилептогенезе // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2011. — №3. — С. 21—24.

21. Кузнецова Л.В., Карпова М.Н., Ветрилэ Л.А. и др. Влияние системного введения антител к глутамату на острую судорожную реакцию мышей С57Bl/6 // Патол. физиол. и экспер. терапия. — 2009. — №1. — С. 33—35.

22. Кузнецова Л.В., Карпова М.Н., Ветрилэ Л.А., Клишина Н.Ю. Влияние антител к глутамату на фокальную пенициллининдуцированную эпилептическую активность // Бюл. экспер. биол. и мед. — 2013. — Т. 155, №5. — С. 555—558.

23. Липатова Л.В. Нейроиммунные механизмы эпилепсии как ключ к патогенетическому лечению заболевания // Эпилепсия и пароксизм.состояния. — 2010. — Т. 2, №3. — С. 20—27.

24. Лусникова И.В. Клинические и нейро-иммунологические аспекты фармакорезистентной эпилепсии: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.м.н. — М.: Рос. гос. мед. ун-т. Фед. агент. по здравоохран. и соц. разв., 2008. — 32 с.

25. Морозов С.Г., Гнеденко Б.Б., Асанова Л.М., Абрамова О.С. Аутоантитела к антигенам ткани мозга у больных эпилепсией // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1996. — Т. 96, №4. — С. 71—74.

26. Морозов С.Г., Гнеденко Б.Б., Грибова И.Е. и др. «Иммунная сеть» аутоантител к белкам нервной ткани в норме и при патологии // Патогенез. — 2006. — Т. 4, №1. — С. 26—30.

27. Пинелис В.Г., Сорокина Е.Г. Аутоиммунные механизмы модуляции активности глутаматных рецепторов при эпилепсии и черепно-мозговой травме у детей // Вестник российской АМН. — 2008. — №12. — С. 44—51.

28. Прохорова А.В. Посттравматическая эпилепсия у детей. Особенности патогенеза, клиника, оптимизация терапевтических подходов: Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.м.н. — Т.: Ташкентская мед. Акад., 2011. — 41 с.

29. Ребров К.Г., Карпова М.Н., Андреев А.А. и др. Cl^--проводимость $ГАМК_A$-рецепторного комплекса синаптических мембран коры головного мозга крыс на раннем этапе развития хронической эпилептизации мозга // Бюл. экспер. биол. и мед. — 2006. — Т. 142, №8. — С. 139—141.

30. Ребров И.Г., Карпова М.М., Андреев А.А. и др. Cl^--проводимость $ГАМК_A$-рецепторного комплекса синаптических мембран коры головного мозга крыс на средней стадии развития хронической эпилептизации мозга (фармакологического киндлинга). // Бюл. экспер. биол. и мед. — 2007. — Т. 144, №11. — С. 507—509.

31. Ребров И.Г., Карпова М.Н., Андреев А.А. и др. Cl^--проводимость $ГАМК_A$-рецепторного комплекса синаптических мембран коры головного мозга крыс после развития хронической эпилептизации мозга (фармакологического киндлинга) // Бюл. экспер. биол. и мед. — 2008. — Т. 145, №3. — С. 255—258.

32. Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Винская Н.П. и др. Частичное ингибирование цитохромоксидазы митохондрий в нейронах мозжечка защищает их от повреждений при действии токсических доз глутамата и нитрита // Известия национальной академии Беларуси. Серия медико-биологических наук. — 2003. — №2. — С. 59—63.

33. Сорокина Е.Г., Сторожевых Т.П., Сенилова Я.Е. и др. Действие антител к AMPA-рецепторам глутамата на нейроны мозга в первичных культурах мозжечка и гиппокампа // Бюл. экспер. биол. и мед. — 2006. — Т. 142, №7. — С. 59—62.

34. Трекова Н.А., Ветрилэ Л.А., Башарова Л.А. и др. Влияние антител к серотонину на поведение мышей C57Bl/6 в открытом поле и содержание моноаминов в структурах головного мозга // Журн. высш. нервн. деят. — 1988. — Т. 48, №2. — С. 251—259.

35. Трунова Г.В., Макарова О.В., Диатропов М.Е. и др. Морфофункциональная характеристика иммунной системы мышей линий BALB/6 и C57Bl/6 // Бюл. экспер. биол. и мед. — 2011. — Т. 151, №1. — С. 112—115.

36. Умрюхин А.Е., Чекмарева Н.Ю., Сотников С.В. и др. Микродиализное исследование содержания глутамата и ГАМК в дорсальном гиппокампе у крыс на фоне иммунизации конъюгатом глутамата с бычьим сывороточным альбумином // Неврол. вестник. — 2013. — Т. 45, №1. — С. 27—33.

37. Alapirtti T., Rintab S., Hulkkonenc J. et al. Interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1beta production in patients with focal epilepsy: A video-EEG study // J. Neurological Sciences. — 2009. — Vol. 280, №1—2. — P. 94—97.

38. Allan S.M., Rothwell N.J. Cytokines and acute neurodegeneration // Nat. Rev. Neurosci. — 2001. — Vol. 2, №10. — P. 734—744.

39. Antozzi C. Immunotherapy // Epilepsy. — 2004. — Vol. 45, №3. — P. 20.

40. Balosso S., Ravizza T., Perego C. et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits seizures in mice via p75 receptors // Ann. Neurol. — 2005. — Vol. 57, №6. — P. 804—812.

41. Basaran N., Hincal F., Kansu E. Ciger A. Humoral and cellular immune parameters in untreated and phenytoinor carbamazepine-treated epileptic patients // Int. J. Immunopharmacol. — 1994. — Vol. 16, №12. — P. 1071—1077.

42. Basta-Kaim A., Budziszewska B., Leoekiewicz M. Effects of new antiepileptic drugs and progabide on the mitogen-induced proliferative activity of mouse splenocytes // Pharmacol. Rep. — 2008. — Vol. 6, №6. — P. 925—932.

43. Bauer J., Vezzani A., Bien C.G. Epileptic encephalitis: the role of the innate and adaptive immune system // Brain Pathol. — 2012. — Vol. 22, №2. — P. 412—421.

44. Bien C.G. Value of autoantibodies for prediction of treatment response in patients with autoimmune epilepsy: Review of the literature and suggestions for clinical management // Epilepsia. — 2013. — Vol. 54, №2. — P. 48—55.

45. Boldyrev A.A., Bryushkova E.A., Vladychenskaya E.A. NMDA receptors in immune competent cells // Biochemistry (Moscow). — 2012. — Vol. 77, №2. — P. 128—134.

46. Carmen J., Rothstein J.D., Kerr D.A. Tumor necrosis factor-alpha modulates glutamate transport in the CNS and is a critical determinant of outcome from viral encephalomyelitis // Brain Res. — 2009. — Vol. 1263, №3. — P. 143—154.

47. Chapman C., Kadar T., Gilat E. Seizure duration following sarin exposure affects neuro-inflammatory markers in the rat brain // Neurotoxicology. — 2006. — Vol. 27, №2. — P. 277—283.

48. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E. et. al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis // Lancet Neurol. — 2011. — Vol. 10, №1. — P. 63—74.

49. De Sarro G., Rotiroti D., Andini M. et al. Effect of interleukin-2 on various models of experimental epilepsy in DBA/2 mice // Neuroimmunomodul. — 1994. — Vol. 1, №6. — P. 361—369.

50. Dhote F. Peinnequin A., Carpentier P. Prolonged inflammatory gene response following somaninduced seizures in mice // Toxicol. — 2007. — Vol. 238, №1—2. — P. 166—176.

51. Ekdahl C.T., Claasen J.H., Bonde S. et al. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100, №23. — P. 13632—13637.

52. Falip M., Carreno M., Miro J. et al. Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies // Eur. J. Neurol. — 2012. — Vol. 19, №6. — P. 827—833.

53. Ganor Y., Goldberg-Stern H., Lerman-Sagie T. et al. Autoimmune epilepsy: distinct subpopulations of epilepsy patients harbor serum autoantibodies to either glutamate/AMPA receptor GluR3, glutamate/NMDA receptor subunit NR2A or double-stranded DNA // Epilepsy Res. — 2005. — Vol. 65, №1—2. — P. 11—22.

54. Gizurarson S., Bechgaard E., Hjortkjaer R.K. Two Intranasal Administration Techniques Give Two Different Pharmacokinetic Results // Scand. J. Lab. Anim. Sci. — 2006. — Vol. 33, №1. — P. 35—38.

55. Hascup K.N., Bao X., Hascup E.R. et al. Differential levels of glutamate dehydrogenase 1 (GLUD1) in Balb/c and C57BL/6 mice and the effects of overexpression of the Glud1 gene on glutamate release in striatum // ASN neuro. — 2011. — Vol. 3, №2. — P. 99—108.

56. Hu S., Sheng W.S., Ehrlich L.C. et al. Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes // Neuroimmunomodul. — 2000. — Vol. 7, №3. — P. 153—159.

57. Hughes E.G., Peng X., Gleichman A.J. et al. Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis // J. Neurosci. — 2010. — Vol. 30, №17. — P. 5866—5875.

58. Kalueff A.V., Lehtimaki K.A., Ylinen A.et al. Intranasal administration of human IL-6 increases the severity of chemically induced seizures in rats // Neurosci. Lett. — 2004. — Vol. 365, №2. — P. 106—110.

59. Kubera M., Budziszewska B., Basta-Kaiml A. Immunoreactivity in kainate model of epilepsy // Pol. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 53, №5. — P. 541—545.

60. Kwan P., Sills G.J., Kelly K. et al. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies in controlled and uncontrolled epilepsy: a pilot study // Epilepsy Res. — 2000. — Vol. 42, №2—3. — P. 191—195.

61. Levite M., Fleidervish I.A., Schwarz A. et al. Autoantibodies to the glutamate receptor kill neurons via activation of the receptor ion channel // J. Autoimmun. — 1999. — Vol. 13, №1. — P. 61—72.

62. Levite M., Ganor Y. Autoantibodies to glutamate receptors can damage the brain in epilepsy, systemic lupus erythematosus and encephalitis // Expert Review of Neurotherapeutics. — 2008. — Vol. 8, №7. — P. 1141—1160.

63. Levite M., Hart I.K. Immunotherapy for epilepsy // Expert Review of Neurotherapeutics. — 2002. — Vol. 2, №6. — P. 809—814.

64. Li G., Bauer S., Nowak M., Norwood B. et al. Cytokines and epilepsy // Seizure. — 2011. — Vol. 20, №3. — P. 249—256.

65. Lilleker J., Biswas V., Mohanraj R. Relevance of GAD antibodies in adults with epilepsy: experience in a tertiary clinic // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2013. — Vol. 84, №11. — P. 47—95.

66. Lilleker J.B., Jones M.S., MohanrajR.VGKC complex antibodies in epilepsy: Diagnostic yield and therapeutic implications // Seizure. — 2013. — Vol. 22. — P. 776—779.

67. Liimatainen S., Peltola J. Epilepsy associated with glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) // European. J. of Neurology. — 2012. — Vol. 19, №6. — P. 799.

68. Lorigados Pedre L., Morales Chacon L.M., Orozco-Suarez S., Rocha L. Pharmacoresistant Epilepsy and Immune System // Pharmacoresistance in Epilepsy: From Genes and Molecules to Promising Therapies / eds. Rocha L., Cavalheiro E.A. — Springer Science + Business Media, LLC, 2013. — P. 149—168.

69. Manto M., Dalmau J., Didelot A. et al. In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction // Orphanet J. Rare Dis. — 2010. — Vol. 26, №5. — P. 31.

70. Manto M., Dalmau J., Didelot A. et al. Afferent facilitation of corticomotor responses is increased by IgGs of patients with NMDA-receptor antibodies // J. Neurol. — 2011. — Vol. 258. — P. 27—33.

71. Maroso M., Balosso S., Ravizza T. et al. Interleukin-1 type 1 receptor/Toll-like receptor signalling in epilepsy: the importance of IL-1beta and high-mobility group box 1 // J. Intern. Med. — 2011. — Vol. 270, №4. — P. 319—326.

72. Peltola J., Kulmala P., Isojarvi J. et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy // Neurology. — 2000. — Vol. 55. — P. 46—50.

73. Peltola J., Laaksonen J., Haapala A. et al. Indicators of inflammation after tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels // Seizure. — 2002. — Vol. 1, №1. — P. 44—46.

74. Ravizza T., Gagliardi B., Noe F. et al. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy // Neurobiol. Dis. — 2008. — Vol. 29, №1. — P. 142—160.

75. Sakurai M., Morita T., Takeuchi T., Shimada A. Relationship of angiogenesis and microglial activation to seizure-induced neuronal death in the cerebral cortex of Shetland Sheepdogs with familial epilepsy // AJVR. — 2013. — Vol. 74, №5. — P. 763—770.

76. Suleiman J., Brilot F., Lang B. et al. Autoimmune epilepsy in children: Case series and proposed guidelines for identification // Epilepsia. — 2013. — Vol. 54, №6. — P. 1036—1054.

77. Svalheim S., Mushtaq U., Mochol M. et al. Reduced immunoglobulin levels in epilepsy patients treated with levetiracetam, lamotrigine, or carbamazepine // Acta Neurol. Scand. — 2013. — Vol. 127, №196. — P. 11—15.

78. Van Baalen A., Hausler M., Plecko-Startinig B. Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES // Neuropediatrics. — 2012. — Vol. 43, №4. — P. 209—216.
79. Verrotti A., Basciani F., Trotta D. et al. Effect of anticonvulsant drugs on interleukins-1, -2 and -6 and monocyte chemoattractant protein-1 // Clin. Exp. Med. — 2001. — Vol. 1, №3. — P. 133—136.
80. Vezzani A., Balosso S., Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy // Brain Behav. Immun. — 2008. — Vol. 22, №6. — P. 797—803.
81. Vianello M., Bisson G., Maschio M.D. et al. Increased spontaneous activity of a network of hippocampal neurons in culture caused by suppression of inhibitory potentials mediated by anti-GAD antibodies // Autoimmunity. — 2008. — Vol. 41, №1. — P. 66—73.
82. Virta M., Hurme M., Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures // Epilepsia. — 2002. — Vol. 43, №8. — P. 920—923.
83. Whitney K.D., McNamara J.O. GluR3 autoantibodies destroy neural cells in a complement-dependent manner modulated by complement regulatory proteins // J. Neurosci. — 2000. — Vol. 20, №19. — P. 7307—7316.
84. Wong S.H., Saunders M.D., Larner A.J. et al. An effective immunotherapy regimen for VGKC antibody-positive limbic encephalitis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2010. — Vol. 81, №10. — P. 1167—1169.
85. Xiong Z.Q., McNamara J.O. Fleeting activation of ionotropic glutamate receptors sensitizes cortical neurons to complement atack // Neuron. — 2002. — Vol. 36, №3. — P. 363—374.
86. Zhang Q., Tanaka K., Sun P. et al. Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients // Neurobiol. Dis. — 2012. — Vol. 45. — P. 610—615.

Поступила 20.01.2014

Some neuroimmune mechanisms in pathogenesis of epilepsy

Kuznetzova L.V., Vetrile L.A., Karpova M.N.

Federal State Budgetary Scientific Institution «Institution of General Pathology and Pathophysiology»,
125315, Moscow, Baltyiskaya 8. E-mail: karpovamn@gmail.com

The review is devoted to the analysis of neuroimmune interactions in pathogenesis of epilepsy. The results of studies showing the important role of neuroimmune processes in the onset of the disease, stage of pre-clinical and clinical course. The pathogenetic role of pro-inflammatory cytokines, antibodies to antigens of nervous tissue and neurotransmitters, such as GABA, glutamate, dopamine and serotonin in pathogenesis of epilepsy is discussed. The data presented demonstrate the need for determining the immune status of patients with epilepsy to determine the severity of the disease and the purpose of adequate treatment. The authors analyze their own data of anticonvulsant activity of antibodies to glutamate and opposite proconvulsant effect of antibodies to GABA on different models of epileptic activity.

Key words: *epilepsy, cytokines, antibodies, GABA, glutamate*