

Висновки

1. Відсутність ураження стінки ЧА асоційоване з найменшим напруженням, «станом спокою» імунного гомеостазу, про що свідчать низькі рівні лейкоцитів і лімфоцитів крові та їх субпопуляцій, найбільш оптимальне співвідношення білкових фракцій і концентрацій імуноглобулінів G, A і M.

2. Зміни стінки ЧА при значній гіперхолестеринемії асоційовані з порушенням функціонування гуморальної ланки імунітету і з супровідною диспротеїнемією, а продуктивне ліпіднеасоційоване ураження — з активацією клітинної ланки імунітету. Будь-яких особливостей імунного статусу при ліпідасоційованому та преліпідасоційованому ураженні судинної стінки нами не виявлено.

3. Наявність тісного взаємозв'язку імунних порушень із типами уражень стінки ЧА підтверджує необхідність їх корекції при лікуванні судинної патології. Комплексний вітальний моніторинг стану стінки аорти й імунного гомеостазу є ефективним засобом контролю при розробці відповідних терапевтичних методик.

ЛІТЕРАТУРА

1. Покровская Е. В. Атеросклероз и иммунная система (по материалам семинара Европейского общества атеросклероза) // Кардиология. — 2001. — № 10. — С. 69-73.
2. Сыволап В. Д., Пивовар С. Н., Сыволап В. В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с острым расстройством коронарного кровообращения // Лікар. справа. — 2003. — № 3-4. — С. 29-31.

3. Визир А. Д., Визир В. А., Березин А. Е. Иммунная и воспалительная активация как новая концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности (обзор литературы) // Журн. АМН України. — 2000. — № 2. — С. 264-278.

4. Особенности состояния иммунной системы у больных с метаболическим синдромом / В. Д. Забелина, В. М. Земсков, А. М. Мкртумян и др. // Терапевт. архив. — 2004. — № 5. — С. 66-72.

5. UA, Деклараци́йний патент № 63154 А, МПК7: А61В8/08. «Спосіб ультразвукової діагностики уражень черевної аорти» / Писковацький П. М., Шпак С. В. — ОДМУ. — Заявл. 04.02.2003; опубл. 15.01.2004. — Бюл. № 1.

6. Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 6. — Диагностика болезней сердца и сосудов. — М.: Мед. лит., 2002. — 464 с.

7. Клиническая иммунология / Под ред. А. В. Караулова. — М.: Мед. информ. агентство, 1999. — 604 с.

8. Technical aspects of the Rosette-tests used to detect human complement (B) end used erythrocyte-binding (T) lymphocyte / N. Mendes, M. Tolnai, N. Silveria et al. // J. Immunol. — 1977. — Vol. III. — P. 860-867.

9. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В. В. Меньшикова. — М., 1987. — 368 с.

10. Шпак С. В. Ехографічна картина ураження черевної аорти при різних рівнях холестеринемії і перспективи диференційованої судинної терапії // Одес. мед. журнал. — 2006. — № 2. — С. 84-87.

11. Ланач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: МОРИОН, 2001. — 408 с.

12. Общие и связанные с липидами сиаловые кислоты при первичных и вторичных гиперлипидопропротеидемиях / М. Г. Творогова, Т. А. Рожкова, В. П. Лупанов и др. // Терапевт. архив. — 1997. — № 1. — С. 23-25.

УДК 616-009.24:616-008.853

Р. С. Вастьянов, канд. мед. наук,

А. А. Олійник, канд. мед. наук,

О. А. Шандра, д-р мед. наук

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЕПІЛЕПСІЇ ТА ЗАПАЛЕННЯ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-009.24:616-008.853

Р. С. Вастьянов, А. А. Олейник, А. А. Шандра

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭПИЛЕПСИИ И ВОСПАЛЕНИЯ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Авторы приводят данные собственных экспериментальных исследований, а также обсуждают результаты исследований других авторов в пределах одной проблемы — взаимосвязи эпилепсии и воспалительной реакции головного мозга. Показано, что одновременно с развитием экспериментального судорожного синдрома в мозгу животных существенно усиливается выработка определенных субстанций, в том числе и противовоспалительных цитокинов, основными представителями которых являются фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-1-бета. При хронических судорогах значительно возрастает содержание противовоспалительных цитокинов не только в ткани мозга, но и в сыворотке крови и ЦСР, что свидетельствует о генерализации опосредованного цитокинами ответа организма. Результаты эксперимента подтверждены многочисленными клиническими исследованиями. Авторы пришли к выводу о наличии значительного количества экспериментально-клинических доказательств важной роли воспалительного процесса в патофизиологических механизмах эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, судороги, головной мозг, воспаление, цитокины.

Authors outline their own experimental data as well as other experimental results concerning the problem of possible interrelation between epilepsy and brain inflammation. It was shown an increased production of different molecules including proinflammatory cytokines, representatives of which are tumor necrosis factor-alpha and interleukine-1-beta, starting simultaneously with the experimental seizure syndrome. Proinflammatory cytokines levels increase not only in the brain but also in plasma and cerebro-spinal fluid during the chronic seizures that are in favour of host response generalization due to cytokines involvement. Experimental results are proved by the numerous clinical data. The authors concluded about the numerous experimental and clinical data proved the inflammation importance in the epilepsy pathophysiological mechanisms.

Key words: epilepsy, seizures, brain, inflammation, cytokines.

Сьогодні існують переконливі дані про взаємозв'язок вироблення та секреції прозапальних цитокінів із виникненням судом [1–4], активністю нейронів та їхнім відновленням після ушкоджень [5], загибеллю нейронів, посиленою проліферацією глії та підвищеною проникністю гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) [6], а також із підсиленням нейрогенезу внаслідок судом [7; 8], як і свідчать про те, що в мозку тварин під час відтворення експериментального судомного синдрому починаються запальні реакції.

Метою цієї роботи було узагальнення існуючих даних про взаємозв'язок між запаленням і епілепсією та висвітлення нез'ясованих питань, що є завданням подальших досліджень.

Центральна нервова система (ЦНС) є імуннезалежною внаслідок наявності в ній ГЕБ, відсутності лімфовідтоку та невеликої кількості моноцитів і лімфоцитів. Більше того, ЦНС можна назвати *спеціалізованою імунною системою* [9], оскільки наявні дані свідчать про те, що імунні й запальні реакції ініціюються в ЦНС або як реакція негайної відповіді, або як варіант сформованої імунної відповіді сповільненої дії з залученням до неї периферичних нервових тканин. Взаємодія між системами негайного та сповільненого реагування в ЦНС при дії патогенних факторів відбувається за участі запальних медіаторів, найбільш важливими серед яких є цитокіни та система Toll-like рецепторів (TLR) [10].

Для кращого розуміння матеріалу вважаємо за необхідне зупинитися на основних особливостях і механізмах перебігу запалення в ЦНС. Відомо, що запалення мозку — це стан, який характеризується появою в мозку низки молекул (цитокінів і традиційних медіаторів запальних реакцій), яку неможливо визначити в ньому (або наявної у незначних концентраціях) за фізіологічних умов. Названі вище молекули виробляються клітинами імунної системи у відповідь на дію різних патогенних стимулів. Загальновідомо, що запальні медіатори продукуються паренхіматозними клітинами мозку — мікроглією, астроцитами і нейронами, клітинами ГЕБ і *plexus chorioid*. Розповсюдженим засо-

бом викликання швидкої запальної відповіді є введення в організм тварин ліпополісахариду (ЛПС) — компонента зовнішньої оболонки мембрани грамнегативних бактерій. При потрапленні в організм ЛПС контактує зі специфічними TLR-рецепторами й імунними клітинами, активація яких, а також інших зв'язаних з цим процесом запальних реакцій, ініціює каскад низхідних імунних процесів, в опосередкуванні яких залучені рецептори до інтерлейкіну-1 (ІЛ-1). Слід зазначити, що при цьому до опосередкування запальної відповіді в ЦНС залучається апарат так званої ранньої генної відповіді; доведено, що внаслідок активації TLR-рецепторів активується система ядерного фактора κB (ЯФ- κB), яка підсилює експресію генів, відповідальних за синтез цитокінів, хемокінів, білків системи комплементу, циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та індуктивної ізоформи оксиду азоту [11; 12] (рис. 1).

Нещодавно в ЦНС були ідентифіковані два підтипи сімейства TLR-рецепторів — другий і четвертий: показана їх локалізація в клітинах мікроглії, макрофагах, *plexus chorioid*, клітинах церебральних судин і епендимальних клітинах шлуночків мозку [12; 13]. Кількість цих рецепторів значно зростає у відмічених ділянках ЦНС після введення ЛПС, що показує прямий механізм ініціації запальної реакції, а не тільки опосередкований через активність цитокінів і запальних медіаторів у крові [14]. Активація мікроглії при ендотоксичних реакціях є максимальною вираженістю імунної відповіді ЦНС при запаленні, що доповнюється також, разом зі збільшенням кількості моноцитів, нейтрофілів і лімфоцитів у периферичній крові, появою в крові деяких прозапальних субстанцій [11; 12]. Таким чином, у ЦНС при дії різних патогенних факторів ініціюються реакції альтерації — першої стадії запалення.

Для уточнення специфіки перебігу процесів ексудації в ЦНС необхідно коротко зупинитися на особливостях функціонування ГЕБ і його ролі в опосередкуванні процесів запалення в ЦНС. Як переважно клітинна структура ГЕБ, локалізована в периваскулярному просторі в

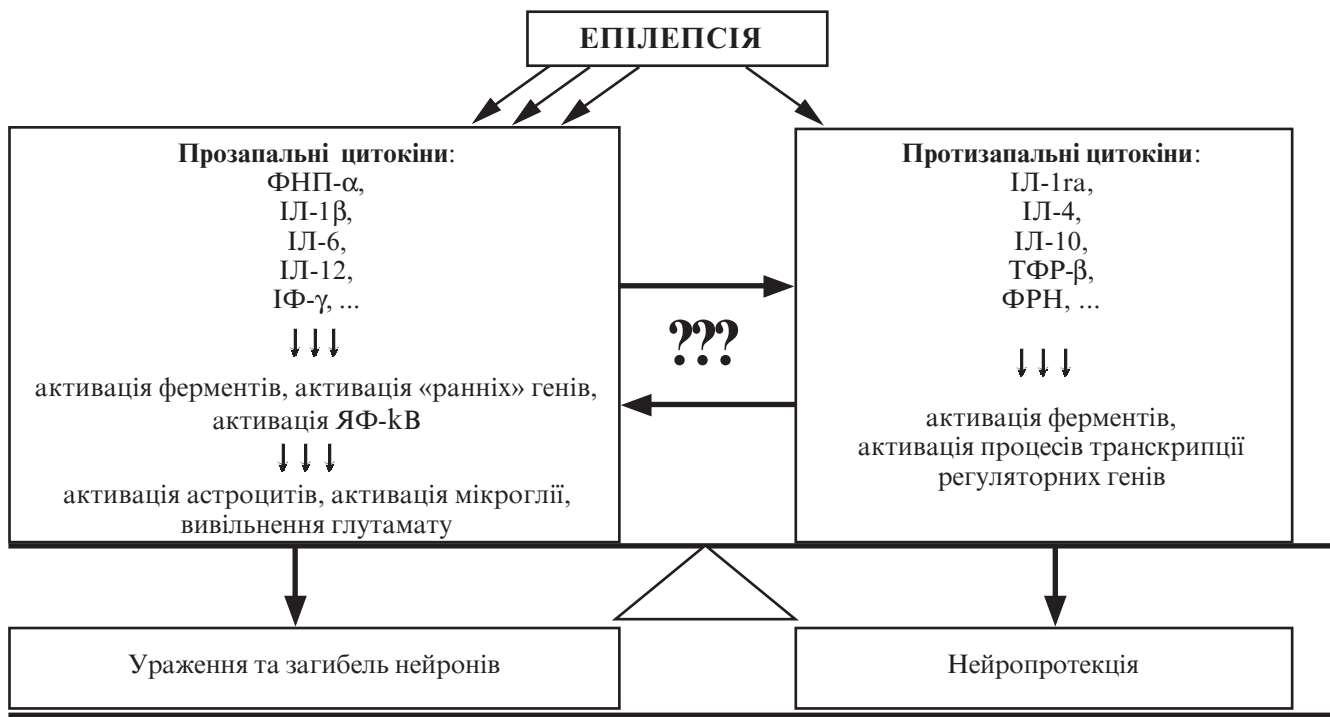


Рис. 1. Функціональна взаємодія про- і противапальних цитокинів за умов епілепсії. Подані основні представники сімейств цитокинів та їх ефекти, частина з яких аналогічна ефектам при процесі запалення

ЦНС і складається зі щільно прилеглих один до одного нефенестрованих ендотеліоцитів. Робота ГЕБ залежить від нормального функціонування периваскулярно розташованих клітин мікроглії, астроцитів і базальної мембрани, які межують із капілярами й іншими судинами мікроциркуляторного русла, за якими кров надходить до головного мозку. За нормальних умов ГЕБ спричинює захисну дію в ЦНС, обмежуючи надходження до неї субстанцій із плазми крові й імунних клітин. Проникність ГЕБ збільшується при різних захворюваннях ЦНС і патологічних процесах — судомному синдромі [15], інфекційних, травматичних й ішемічних процесах у ЦНС. При епілепсії та інших неврологічних захворюваннях, які супроводжуються появою судом, рекомендується вживати заходів щодо збільшення проникності ГЕБ, а також зміни його клітинного складу [16].

Посилене вироблення прозапальних цитокинів ендотеліальними клітинами ГЕБ, циркулюючими імунними комплексами, паренхіматозними клітинами мікроглії мозку й астроцитами під час запалення сприяє посиленому синтезу молекул адгезії, активації металопротеїназ, катаболізму арахідонової кислоти на рівні церебральних судин мікроциркуляторного русла [15; 17; 18]. Вказані процеси підсилюють проникність ГЕБ, причому детальні механізми цього явища ще не встановлені [18]. Отже, ми згадали третій компонент запальної реакції — проліферацію, яка включається з самого початку запалення та джерелом якої є тканини мезенхі-

ми, клітини капілярів, адвентиційні клітини, фібробласти та ін.

Таким чином, узагальнюючи викладені дані, акцентуємо увагу на тому, що внаслідок патогенного ушкоджуючого впливу на мозок у ньому ініціюються запальні реакції, спрямовані на захист від патогенної дії. У відповідь на ішемічну, травматичну, токсичну й інші ушкоджуючі дії ЦНС виробляє достатньо потужну ранню імунну відповідь, яка виявляється в істотному збільшенні секреції прозапальних цитокинів: фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП-α), ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-12, інтерферону-гамма (ІФ-γ) (див. рис. 1), які за нормальних умов продукуються тканиною мозку в незначних концентраціях [5].

Отже, всі три стадії запальної реакції послідовно перебігають у головному мозку за умов його ушкодження, зокрема спричиненого дією конвульсивних стимулів. Наявні дані є передумовою проведення досліджень, спрямованих на пошук відповіді щодо справедливості припущення про взаємозв'язок епілепсії та, зокрема, епілептиформної активності (ЕпА) і запалення.

Доведено значне збільшення вироблення прозапальних цитокинів та інших маркерів негайної імунної відповіді (простагландинів і ферментів їх синтезу, ЯФ-кВ системи, TLR-рецепторів, системи комплементу) в нейронах та глії мозку за умов експериментального епілептичного статусу (ЕпСт), а також після судом, індукованих електричною стимуляцією (ЕС) утворень мозку або введенням хімічних епілептогенів [1; 2; 19–22]. Протягом 30 хв після іні-

ціації судом у мозку гризунів значно зростає концентрація м-РНК, а також цитокінів — ІЛ-1 β , ФНП- α й ІЛ-6, повертаючись до базальних значень протягом 48–72 год після початку судом [1]. Необхідно зазначити, що концентрація ІЛ-1 β залишається підвищеною в мозку щурів із спонтанними судомами протягом 60 діб після відтворення ЕпСт і розвитку спонтанних судом [1]. Крім того, було виявлено, що синтез цитокінів істотно збільшувався у ділянках мозку, залучених до процесу ініціації та розповсюдження ЕпА [1; 20; 23]. Докази збільшеної продукції молекул цитокінів у мозку тварин були також отримані в дослідях на генетичних моделях аудіогенних судом, а також на моделі кіндлінгу [21; 24].

Здійснені нами дослідження виявили істотне збільшення концентрації ФНП- α в мозку і плазмі крові у щурів із кіндлінгом мигдалика. При цьому досліджувані концентрації цитокіну, відмічені через 24 год після останньої тестуючої ЕС мигдалика, в мозку в 1,9 разу, а в крові в 6,3 разу перевищували відповідні показники в контрольних спостереженнях [25]. За аналогічних умов було доведено збільшення концентрації ІЛ-1 β в мозку (у 4 рази) і плазмі крові (у 6,5 разу) [26].

Були також досліджені ендogenousні концентрації ФНП- α в корі головного мозку і мозочку щурів. За умов ЕС кіндлінгу мигдалика концентрації досліджуваного цитокіну в тканинах кори головного мозку, до яких також потрапили утворення лімбічної системи, в 2,2 разу, а в мозочку — в 2,1 разу перевищували відповідні показники у щурів контрольних груп [27]. Проте за умов ЕС мозочка концентрації ФНП- α в тканинах кори мозку і мозочка не відрізнялися істотно від відповідних показників у щурів контрольних груп. Отже, застосувавши порівняльний підхід при визначенні концентрації ФНП- α в тканинах різних утворень мозку при ЕС мигдалика і мозочка, ми очікували дістати протилежні результати, оскільки вказані утворення мозку належать до різних систем щодо можливості їх впливу на епілептогенез. Відомо, що внаслідок ЕС мигдалика ініціюється ЕпА [28], а при ЕС мозочка встановлені протиепілептогенні ефекти [28; 29].

Ймовірно, що за умов кіндлінгу підвищене вироблення ІЛ-1 β відбувається під впливом первинного збільшення продукування ФНП- α . Необхідно також зазначити, що у щурів лінії WAG/Rij, генетично схильних до абсансних судом, у віці 2–6 міс рівень ФНП- α не змінювався [30], що дозволяє припустити модель-специфічну роль даного цитокіну в епілептогенезі. Отримані результати про істотне підвищення рівня ФНП- α у кіндлінгових щурів відповідають даним про значне збільшення концентрації ФНП- α і м-РНК ІЛ-1 β через 2 год після завер-

шення кіндлінгових судом у щурів [21]. Причому концентрація ендogenousного ФНП- α за цих умов практично вдвічі перевищувала аналогічні показники у щурів після внутрішньогіпокампулярного введення каїнової кислоти (КК) [2]. Наведені дані свідчать, що значення інтерлейкінів за умов кіндлінг-викликаного ЕпА полягає, ймовірно, в створенні передумов щодо дії проепілептичних факторів, що дозволяє виключити безпосередню дію цитокінів на процеси деполяризації мембрани, які є ключовими в реалізації конвульсивної дії КК [31].

Можна припустити, що проепілептогенні ефекти цитокінів зумовлені полегшенням процесу розповсюдження ЕпА, але не зниженням порога виникнення судомного синдрому. Наші дані, що довели схожість концентрації ФНП- α за умов кіндлінгу мигдалика в корі мозку та ділянках лімбічної системи, відомих зниженням порогом ініціації судомних реакцій, і в тканині мозочка [27], свідчать про залучення вказаних структур мозку до процесу формування кіндлінгових судом [28]. Високі рівні ФНП- α у кіндлінгових щурів протягом кількох годин після закінчення судом дозволяють також припустити, що його підвищені концентрації можуть брати участь у механізмах розвитку та зберігання підвищеної судомної чутливості [28; 32].

Мікроглія й астроцити — перші клітини-продуценти цитокінів під час судом — також є головним джерелом синтезу прозапальних субстанцій у мозку. Встановлено також, що під час судом швидко збільшується кількість рецепторів ІЛ-1 β і ФНП- α [33; 34], що дозволяє припустити їх опосередкований вплив на процеси збудливості нейронів. Цитокінові рецептори з'являються на астроцитах через кілька годин після ініціації судом і в тих ділянках мозку, де спостерігається дегенерація нейронів. При цьому цитокіни, взаємодіючи з рецепторами гліальних клітин, спричинюють вироблення й вивільнення цитотоксичних та/або нейротрофічних молекул, які згодом визначають формування захисних або дегенеративних змін у нейронах. Так, було доведено, що ІЛ-1 β і ФНП- α , залежно від своєї позаклітинної концентрації та характеру дії на тканини, впродовж патологічних процесів можуть підсилювати та послаблювати нейротоксичність, викликану дією аналогів збуджуючих NMDA-рецепторів у органістиповій культурі клітин [35].

Вироблення прозапальних цитокінів, які сприяють активації великої кількості генів, відповідальних за продукування медіаторів запалення [5; 19], супроводжується синтезом проти-запальних субстанцій і, особливо, білків, які здатні зв'язувати молекули й сприяти запобіганню чималого ушкодження. Основними серед них є антагоніст ІЛ-1 рецепторів (ІЛ-1ra), ІЛ-4,

ІЛ-10, трансформуючий фактор росту-бета (ТФР- β), фактор росту нерва (ФРН) та ін. (див. рис. 1). Так, доведено посилення вироблення ІЛ-1 α після гострих судом, ЕпСт та у кіндлінгових тварин [1; 2; 21; 36].

Прозапальні цитокіни активують діяльність деяких ферментів, включаючи ЦОГ-2, яка обмежує утворення простагландинів. Під час судом активність ЦОГ-2 зростає в нейронах гіпокампа та у глії [12; 22]. Підвищення активності ЦОГ-2 впродовж судом зазначається протягом 72 год з моменту їх початку, проте експресія даного ферменту в астроцитах і гліальних клітинах ще довго залишається підвищеною, аж до кількох тижнів. Така тривала експресія ЦОГ-2 в глії, аналогічна експресії для рецепторів ІЛ-1 β і ФНП- α , є типовою для тих ділянок та утворень мозку, в яких спостерігається загибель нейронів, що свідчить про взаємозв'язок активності ЦОГ-2 і процесів нейродегенерації.

Докази того, що судомі можуть ініціювати тривалі запальні реакції, стали поштовхом до проведення досліджень з метою з'ясування: чи може стан тривалого запалення в ЦНС знизити поріг виникнення судом, а також сприяти ушкодженню мозку? Відповіді на ці питання дослідники шукали в експериментах із трансген-

ними мишами з гіперекспресією прозапальних цитокінів у гліальних клітинах, а також при збільшенні ендогенної концентрації прозапальних молекул за допомогою їх внутрішньомозкового введення або при стимуляції їх ендогенного вироблення з допомогою екзогенних запальних стимуляторів.

У наших дослідженнях було доведено, що при системному введенні ФНП- α низькою дозою 5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ через 24 год після останньої ЕС мигдалика у кіндлінгових щурів посилюється вираженість поведінкових і ЕЕГ проявів судомної активності. Проведення тестуючої ЕС мигдалика (через 24 год після екзогенного введення ФНП- α) призводило до збільшення кількості щурів із генералізованими клоніко-тонічними нападами, порівняно з аналогічними даними у кіндлінгових щурів без введення цитокіну [25]. Після введення ФНП- α в ЕЕГ спостерігалось подовження часу генерації ЕпА. При цьому ФНП- α істотно змінював патерн хвиль ЕЕГ, а саме в гіпокампі на 22 % знизилася потужність δ -активності, без зміни θ -активності та збільшення потужності α - і β -хвиль (рис. 2). Найбільш вираженими впливами ФНП- α на ЕЕГ були збільшення потужності α -хвиль у всіх досліджуваних утвореннях мозку, що можна розцінити як наслідок розгальмовування таламіч-

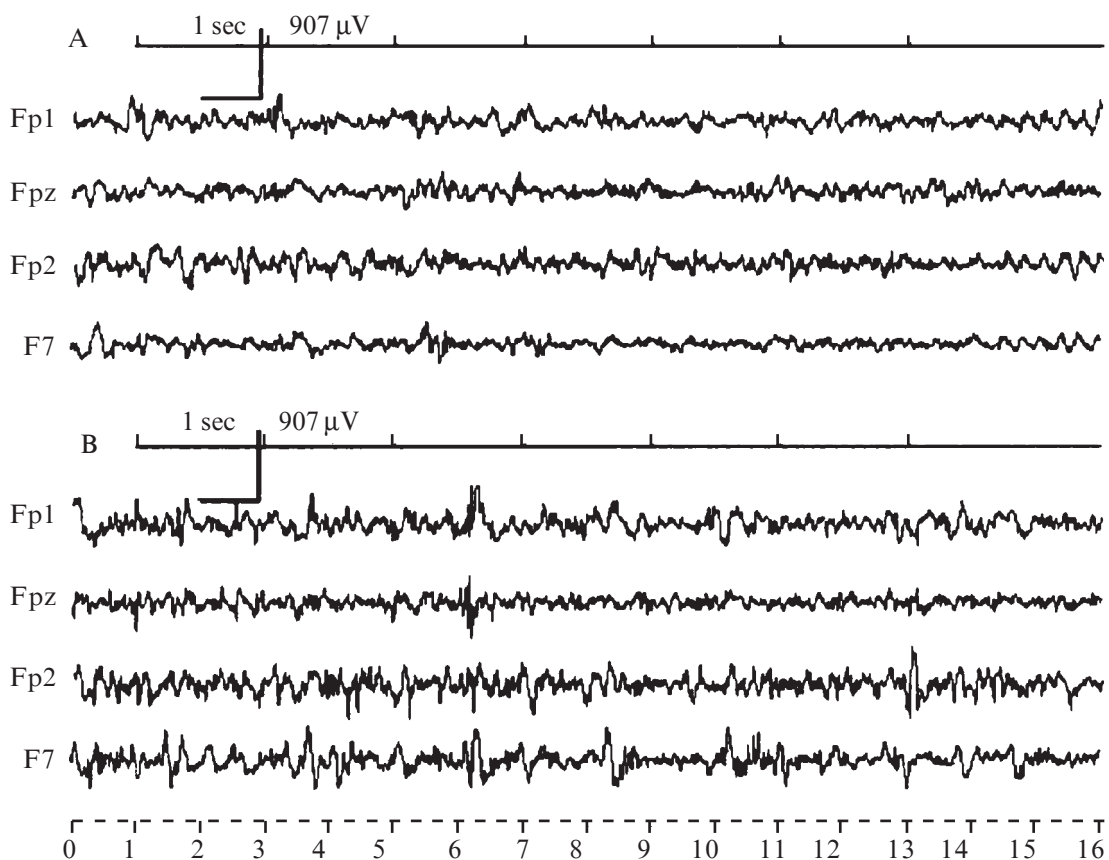


Рис. 2. Варіант ЕЕГ щура з електростимуляційним кіндлінгом мигдалика до (фрагмент А) та після внутрішньочеревинного введення ФНП- α (фрагмент В)

Fp1 — ліва потилична кора; Fpz — ліва фронтальна кора; Fp2 — лівий мигдалик, F7 — лівий гіпокамп [25]

них впливів на утворення кори великих півкуль [37]. Отримані на цей час центральні ефекти досліджуваного цитокіну після його внутрішньо-очеревинного введення свідчать про факт проникності ГЕБ для нього в умовах кіндлінгових судом, що підтверджує наведене вище припущення про взаємозв'язок запалення і судом, з одного боку, і порушення проникності ГЕБ і судом, з другого.

У досліджах *in vivo* на диких мишах і мишах із нок-аутом ФНП- α було встановлено, що ФНП- α знижує інтенсивність судом при взаємодії з р75-типом ФНП- α рецепторів. У трансгенних мишей із вираженим збільшенням експресії ФНП- α в глії спостерігається зниження чутливості до КК-викликаних судом [23]. Наведені різнобічні дані можна пояснити або різними концентраціями ФНП- α , або гетерогенністю рецепторів, з якими реагує дана молекула за умов певної експериментальної моделі. Враховуючи це, варто зазначити, що ФНП- α у відносно великих концентраціях знижує інтенсивність судом, спричинених *Shigella dysenteriae*, тимчасом як низькі концентрації цієї речовини мають просудомну дію [3]. Нагадаймо, що в наших дослідженнях введення відносно малої дози ФНП- α також спричиняло проепілептогенну дію [25].

На моделях гіпокампальних судом та ЕпСт у щурів було доведено, що введення ІЛ-1 β у концентрації, еквівалентній такій після судом, сприяє зростанню загального часу КК-викликаних судом [2]. При внутрішньомозкових введеннях ІЛ-1 α встановлені виражені протисудомні ефекти [38]. Гіперекспресія ІЛ-1 α у мишей сприяє зниженню судомної чутливості [36]. Ці дані свідчать про просудомний ефект збільшення концентрації ІЛ-1 β , що також підтверджує доведений раніше факт посилення під його впливом глутаматергічної нейротрансмісії [2].

Результати дослідів, виконаних на трансгенних мишах, дозволяють припустити, що наявність базального хронічного рівня запального процесу в мозку може створити передумови розвитку судомної активності та сприяти подальшим неврологічним порушенням. У зв'язку з цим треба зазначити, що після системного введення ЛПС у мишей істотно знижується поріг пентилентетразол-викликаних судом, а також спостерігається пригнічення цих судом при застосуванні протизапальних препаратів [39].

З клінічної точки зору, роль запалення в патофізіологічних механізмах епілепсії у людини не до кінця з'ясована, хоча про участь запалення в епілептогенезі свідчать численні клініко-експериментальні дані [23; 24; 40–43]. Експериментальні та клінічні дослідження підтверджують наявність різних медіаторів запалення в мозку, ЦСР і крові пацієнтів, хворих на скро-

неву епілепсію. Зокрема, при дослідженні вилучених протягом оперативного втручання ділянок мозку у хворих на епілепсію були отримані переконливі докази наявності в них вираженого хронічного запалення, яке практично в усіх випадках супроводжувалося загибеллю нейронів, розвитком реактивного гліозу або мальформацією будови кори великих півкуль [40]. Ці дані, разом із доведеними протисудомними ефектами протизапальних препаратів у деяких випадках стійких до лікування епілепсій [44], свідчать про те, що стан хронічного запалення в мозку, ймовірно, залучений до процесів епілептогенезу і пов'язаних із ним віддалених ефектів [23].

Таке припущення підтверджене функціональними дослідженнями в експериментальних умовах, за результатами яких було доведено, що деякі прозапальні молекули підсилюють судомні реакції, знижують судомний поріг або ініціюють відстрочені судоми. Підвищена судомна чутливість і виникнення спорадичних самовільних судом у тварин із гіперекспресією цитокінів також дозволили нам припустити, що відстрочені самовільні судоми можуть виникнути внаслідок хронічного запального стану мозку.

У зв'язку з цим варто пригадати, що стан скороминущого та контрольованого запалення в мозку, що спостерігається протягом розвитку ендотоксичних реакцій, є адаптаційною відповіддю організму, спрямованою на захист від дії патогенного стимулу [11]. Проте якщо запалення в мозку продовжується тривало або не має чітких контролюючих механізмів, то в такому випадку нейрони першими стають об'єктами структурних змін у ЦНС унаслідок ініціації ЕпА, яка індукує низку подальших змін і порушень.

Насамкінець треба зазначити, що Копелоф і співавтори [45] (1942) показали, що імунний напад на чужорідний антиген, введений у кору мозку мавп, індукує епілептичні судоми, та припустили, що автоімунні механізми відіграють важливу роль в патогенезі епілептичного синдрому, який виникає внаслідок травматичного або інфекційного ураження мозку. Не дивлячись на таке прозорливе припущення, необхідно було ще більше 50 років для отримання вагомих доказів щодо участі імунних механізмів в епілептогенезі. Протягом останніх років накопичена низка важливих результатів, які переконливо свідчать про участь імунних механізмів у патогенезі деяких рідкісних форм епілепсії в клініці, наприклад при енцефаліті Расмуссена [46]. Нині встановлено, що залучення прозапальних молекул до патогенезу і наслідків судом є достатньо доведеним і ґрунтується, в основному, на переконливих даних експериментальних досліджень. Експерименти

з уведенням цитокінів гризунам довели, що запалення мозку порушує збудливість нейронів, їх виживання, нейрогенез і функцію ГЕБ. Протизапальна терапія ефективна як при експериментальних судомомах, так і при деяких клінічних формах епілепсії. Вальпроат натрію та деякі інші протисудомні засоби сповільнюють вироблення прозапальних цитокінів. Виразність запальних реакцій у мозку суттєво залежить від стану тканинного мікрооточення, вироблення медіаторів запалення, функціонального стану клітин-мішеней і тривалості запалення. Тривала хронічна стимуляція прозапальними та пов'язаними з ними молекулами, що спостерігається в тканинах мозку при його ушкодженнях, бере участь у появі та прогресуванні епілептичного синдрому. Разом із тим, деякі прояви імунних і запальних реакцій, які спостерігаються при патології, в тому числі при епілепсії, відіграють захисну роль. Диференціювання таких захисних реакцій має дуже важливе значення для клініки. Варто відмітити факт обмеженої можливості для проведення необхідних для підтвердження вказаних висновків клінічних спостережень у пацієнтів, хворих на епілепсію. Клінічні дані, наведені в літературі, отримано у пацієнтів із різними типами судомних нападів. При цьому більш переконливими є результати дослідження ділянок мозку, вилучених під час оперативного втручання у пацієнтів із тривалими і резистентними формами епілепсії. Враховуючи все викладене, для подальших висновків про патогенетичну роль запалення на різних стадіях епілептогенезу необхідний цілий взаємозв'язаний комплекс експериментально-клінічних робіт щодо вивчення прямої та непрямої дії цитокінів на різні типи судомного синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Inflammatory* cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus / M. G. De Simoni, C. Perego, T. Ravizza et al. // *Eur. J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 12. — P. 2623-2633.
2. *Interleukin-1beta* immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures / A. Vezzani, M. Conti, A. De Luigi et al. // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19. — P. 5054-5065.
3. *Yuhas Y., Weizman A., Ashkenazi S.* Bidirectional concentration-dependent effects of tumor necrosis factor alpha in *Shigella dysenteriae*-related seizures // *Infect. Immun.* — 2003. — Vol. 71. — P. 2288-2291.
4. *Profound* increase in sensitivity to glutamatergic but not cholinergic agonist induced seizures in transgenic mice with astrocyte production of IL-6 / H. Samland, S. Huitron-Resendiz, E. Masliah et al. // *J. Neurosci. Res.* — 2003. — Vol. 73. — P. 176-187.
5. *Allan S. M., Rothwell N. J.* Cytokines and acute neurodegeneration // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2001. — Vol. 2. — P. 734-744.
6. *Schobitz B., Ron De Kloet E., Holsboer F.* Gene expression and function of interleukin-1, interleukin-6 and tumor

necrosis factor in the brain // *Prog. Neurobiol.* — 1994. — Vol. 44. — P. 397-432.

7. *Monje M. L., Toda H., Palmer T. D.* Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis // *Science.* — 2003. — Vol. 302. — P. 1689-1690.
8. *Inflammation* is detrimental for neurogenesis in adult brain / C. T. Ekdahl, J. H. Claassen, S. Bonde et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 13632-13637.
9. *Ransohoff R. M., Kivisakk P., Kidd G.* Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system // *Nat. Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 569-581.
10. *Akira S., Takeda K., Kaisho T.* Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity // *Nat. Immunol.* — 2001. — Vol. 2. — P. 675-680.
11. *Rivest S.* Molecular insights on the cerebral innate immune system // *Brain. Behav. Immun.* — 2003. — Vol. 17. — P. 13-19.
12. *Cooperation* between Toll-like receptor 2 and 4 in the brain of mice challenged with cell wall components derived from gram-negative and grampositive bacteria / N. Laflamme, H. Echchannaoui, R. Landmann et al. // *Eur. J. Immunol.* — 2003. — Vol. 33. — P. 1127-1138.
13. *Chakravarty S., Herkenham M.* Toll-like receptor 4 on nonhematopoietic cells sustains CNS inflammation during endotoxemia, independent of systemic cytokines // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1788-1796.
14. *How* the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli / S. Rivest, S. Lacroix, L. Vallieres et al. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 2000. — Vol. 223. — P. 22-38.
15. *Webb A. A., Muir G. D.* The blood-brain barrier and its role in inflammation // *J. Vet. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 14. — P. 399-411.
16. *Krizanac-Bengez L., Mayberg M. R.* The cerebral vasculature as a therapeutic target for neurological disorders and the role of shear stress in vascular homeostasis and pathophysiology // *Neurol. Res.* — 2004. — Vol. 26. — P. 846-853.
17. *Pachter J. S., de Vries H. E., Fabry Z.* The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2003. — Vol. 62. — P. 593-604.
18. *Lossinsky A. S., Shivers R. R.* Structural pathways for macromolecular and cellular transport across the blood-brain barrier during inflammatory conditions // *Histol. Histochem. J.* — 2004. — Vol. 32. — P. 535-564.
19. *Jankowsky J. L., Patterson P. H.* The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae // *Prog. Neurobiol.* — 2001. — Vol. 63. — P. 125-149.
20. *Oprica M., Eriksson C., Schultzberg M.* Inflammatory mechanisms associated with brain damage induced by kainic acid with special reference to the interleukin-1 system // *J. Cell Mol. Med.* — 2003. — Vol. 7. — P. 127-140.
21. *Kindling* modulates the IL-1beta system, TNF-alpha, TGF-beta1, and neuropeptide mRNAs in specific brain regions / C. R. Plata-Salaman, S. E. Ilyin, N. P. Turrin et al. // *Brain Res. Mol. Brain Res.* — 2000. — Vol. 75. — P. 248-258.
22. *Turrin N. P., Rivest S.* Innate immune reaction in response to seizures: implications for the neuropathology associated with epilepsy // *Neurobiol. Dis.* — 2004. — Vol. 16. — P. 321-334.
23. *Vezzani A.* Inflammation and epilepsy // *Epilepsy Currents.* — 2005. — Vol. 5, N 1. — P. 1-6.
24. *Interleukin-1beta* in the brain is induced by audiogenic seizure / L. C. Gahring, S. H. White, S. L. Skradski et al. // *Neurobiol. Dis.* — 1997. — Vol. 3. — P. 263-269.

25. *The role of TNF- α in amygdala kindled rats* / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov et al. // *Neuroscience Res.* — 2002. — Vol. 42, N 2. — P. 147-153.
26. *The role of interleukins in the seizures development* / E. L. J. M. van Luijtelaar, A. M. L. Coenen, A. A. Shandra et al. // *Proc. XIV-th Conf. Polish League Against Epilepsy.* — Warsaw, 2000. — P. 112-113.
27. *TNF- α in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum* / L. S. Godlevsky, A. A. Shandra, A. A. Oleynik et al. // *Pol. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 54, N 6. — P. 655-660.
28. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса: Астропринт, 1999. — 191 с.
29. *Антиэпилептическая система* / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский и др. // *Успехи физиол. наук.* — 1992. — Т. 23, № 3. — С. 53-77.
30. *Citokines and absence epilepsy* / G. van Luijtelaar, S. Vychrestyuk, G. Verbeek et al. // *The WAG/Rij model of absence epilepsy: The Nijmegen-Russian federation papers* / Ed. by G. van Luijtelaar, G. D. Kuznetsova, A. Coenen, S. A. Chepurinov. — Nijmegen: Printpartners Ipskamp Nijmegen, 2004. — P. 199-215.
31. *Lothman E. W., Collins R. C.* Kainic acid induced limbic seizures: metabolic, electroencephalographic and neuropathological correlates // *Brain Res.* — 1981. — Vol. 218. — P. 299-318.
32. *Losher W., Schmidt D.* Drug-resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinic mechanisms // *Epilepsia.* — 2005. — Vol. 46, N 6. — P. 858-877.
33. *Ravizza T., Vezzani A.* Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of IL-1 receptor type-I in the rat limbic system // *Neurosci.* — 2006. — Vol. 137, N 1. — P. 301-308.
34. *Tumor necrosis factor-alpha inhibits seizures in mice via p75 receptors* / S. Balosso, T. Ravizza, C. Perego et al. // *Ann. Neurol.* — 2005. — Vol. 57. — P. 804-812.
35. *Modulator effects of interleukin 1beta and tumor necrosis factor-alpha on AMPA-induced excitotoxicity in mouse organotypic hippocampal slice cultures* / L. Bernardino, S. Xapelli, A. P. Silva et al. // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — P. 6734-6744.
36. *Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice* / A. Vezzani, D. Moneta, M. Conti et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 11534-11539.
37. *Neal H., Keane P. E.* Electrically and chemically induced spindling and slow waves in the encephale isole rats: a possible role for dopamine in the regulation of electrocortical activity // *EEG Clin. Neurophysiol.* — 1980. — Vol. 48. — P. 318-326.
38. *Functional role of inflammatory cytokines and anti-inflammatory molecules in seizures and epileptogenesis* / A. Vezzani, D. Moneta, C. Richichi et al. // *Epilepsia.* — 2002. — Vol. 43. — P. 30-35.
39. *Sayyah M., Javad-Pour M., Ghazi-Khansari M.* The bacterial endotoxin lipopolysaccharide enhances seizure susceptibility in mice: nitric oxide and prostaglandins // *Neurosci.* — 2003. — Vol. 122. — P. 1073-1080.
40. *Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis* / A. Crespel, P. Coubes, M. C. Rousset et al. // *Brain Res.* — 2002. — Vol. 952. — P. 159-169.
41. *The balance of inhibitory and excitatory cytokines is differently regulated in vivo and in vitro among therapy resistant epilepsy patients* / J. Hulkkonen, E. Koskikallio, S. Rainesalo et al. // *Epilepsy Res.* — 2004. — Vol. 59. — P. 199-205.
42. *Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in cerebrospinal fluid from patients with recent tonic-clonic seizures* / J. Peltola, J. Palmio, L. Korhonen et al. // *Epilepsy Res.* — 2000. — Vol. 41. — P. 205-211.
43. *Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels* / J. Peltola, J. Laaksonen, A. M. Haapala et al. // *Seizure.* — 2002. — Vol. 11. — P. 44-46.
44. *Brunson K. L., Avishai-Eliner S., Baram T. Z.* ACTH treatment of infantile spasms: mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2002. — Vol. 49. — P. 185-197.
45. *Kopeloff L. M., Barrera S. E., Kopeloff N.* Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means // *Am. J. Psychiatry.* — 1942. — Vol. 98. — P. 881-902.
46. *McNamara J. O.* Emerging insights into the genesis of epilepsy. — 1999. — *Nature.* — Vol. 399. — P. A15-A22.