

УДК 615.036:575.174.015.3

Г. О. Полуденко, П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СУЧАСНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Робота присвячена обговоренню досягнень і складнощів фармакогенетики в сучасній медицині. Наведено дані, представлені DPWG (ЄС) і FDA (США), щодо інформативності фармакогенетичного тестування під час фармакотерапії. Більша частина даних стосується психотропних препаратів (антидепресантів, антипсихотичних засобів, наркотичних аналгетиків), антиконвульсантів, протипухлинних засобів. Застосування фармакогенетичного тестування забезпечує індивідуальну терапію хворого, що, у свою чергу, має підвищити ефективність і безпечність фармакотерапії різних захворювань.

Ключові слова: фармакогенетика, поліморфізм, лікарські засоби, терапія.

УДК 615.036:575.174.015.3

Н. О. Poludenko, P. B. Antonenko, V. I. Kresyun

PHARMACOGENETICS ASPECTS OF MODERN PHARMACOTHERAPY

Present review is dedicated to achievements and challenges of pharmacogenetics in modern medicine. Here one can find the data that is given Pharmacogenetic Working Group (EU) and FDA (USA) regarding to the value of pharmacogenetics tests during pharmacotherapy. The vast majority of information concerns psychotropic agents (antidepressants, antipsychotics, and narcotic analgesics), anticonvulsants, and anticancer medicines. Application of pharmacogenetics testing provides individual therapy of a patient that in turn will improve safety and increase the efficiency of pharmacotherapy of different diseases.

Key words: pharmacogenetics, polymorphism, medical agents, therapy.

УДК 616.853.9:616.8-002.18

О. А. Кашенко, канд. мед. наук, доц.,

О. В. Денисенко,

О. В. Онуфрієнко, канд. біол. наук,

О. А. Шандра, д-р мед. наук, проф.

РОЛЬ НЕЙРОІМУННИХ МЕХАНІЗМІВ І ЗАПАЛЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗІ ЕПІЛЕПСІЇ

Одеський національний медичний університет

Дослідженню впливу імунної системи на функції центральної нервової системи (ЦНС) у нормі та в умовах патології останнім десятиліттям приділяється значна увага дослідників різних напрямків. Однією з моделей для з'ясування механізмів цієї взаємодії є такий типовий патологічний процес, як запалення, що бере участь у механізмах розвитку та прогресування нейродегенеративних захворювань [1]. Отримано переконливі докази того, що хронічний запальний процес в мозку відіграє ключову роль у патогенезі гострих і хронічних нейродегенеративних захворювань, таких як ішемічний інсульт і хвороба Альцгеймера [2]. Протягом останнього десятиліття дані експериментальних і клінічних досліджень свідчать про важливу роль запалення в молекулярних механізмах епілеп-

сії, зокрема в механізмах генерації судомної активності й епілептогенезі [3]. Останній, за визначенням Г. М. Крижановського, є яскравим прикладом дизрегуляційної патології, а епілепсія — дизрегуляційною хворобою. В основі патогенезу епілепсії лежить епілептична система, яка змінює активність не тільки моторної, а й імунної, ендокринної та інших інтеграційних систем [4].

Уперше припущення про роль запалення в генерації судомної активності було висловлено задовго до отримання прямих даних щодо ролі медіаторів запалення в епілепсії та емпірично запропонована протизапальна терапія, зокрема, за допомогою адренкортикотропного гормону (АКТГ), стероїдів, імуноглобулінів за умов епілепсії у дітей, рефрактерної до загальноприйнятих протиепілептич-

них препаратів (наприклад, інфантильні спазми, спайк-хвилева епілепсія сну, епілепсія при енцефаліті Расмуссена) [5].

Найбільш досліджені в зразках епілептогенної тканини мозку, видаленої від хворих на скроневу епілепсію, такі медіатори запалення, як цитокіни, хемокіни, простагландини, система комплементу, які продукуються не тільки клітинами глії, а й нейронами, а також ендотелієм судин гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) [6]. Певний внесок у розвиток «нейрозапалення» при епілепсії вносять також лейкоцити [7]. Показано, що зазначені медіатори запалення є не тільки ефекторними молекулами імунної системи, що працюють як автокринні та паракринні регулятори і зумовлюють локальний запальний процес й залучення в нього периферичних імунокомпетент-

них клітин, а й виконують роль «нейромодуляторів» [8]. Сприйняття їх сигналів здійснюється спеціалізованими рецепторами, виявленими на мембранах нейронів, що забезпечує модулювання функцій нейронів, у тому числі їх збудливості. Разом з тим, залишається дискусійним питання про те, чи є запалення в мозку причиною або наслідком судом і чи пов'язана загибель нейронів з нейрозапаленням?

Мета цього огляду полягає в узагальненні наявних даних літератури останніх років про роль запалення в механізмах епілепсії, а також представлення теоретичних та експериментальних передумов застосування цих даних для розроблення стратегії патогенетичної терапії та профілактики епілепсії.

Загальна характеристика імунітету і запалення в ЦНС

Головний мозок у результаті наявності ГЕБ, відсутності класичної лімфатичної системи й обмеженої проникності в його паренхіму периферичних імункомпетентних клітин традиційно розглядався як імунoprивілейований орган. Проте у ЦНС на дію різних патогенів, автоантигенів або ушкодження тканин мозку різної етіології з високою готовністю організуються неспецифічні та специфічні елементи імунної відповіді. Астроцити, мікроглія, нейрони, клітини ендотелію ГЕБ, а також клітини крові, які проникають у паренхіму мозку, продукують прозапальні та проти-запальні молекули [9]. Структури ГЕБ відіграють ключову роль у регуляції та забезпеченні взаємодії між клітинними елементами мозку і периферійними імункомпетентними клітинами [10]. Запуск такої універсальної захисної програми, як запалення в мозку, здійснюється у відповідь на ішемічний інсульт, травматичне ушкодження мозку і протягом хронічних нейродегенеративних захворювань. За цих умов відзначається

потужна активація елементів мікроглії і астроцитів у ділянках мозку, залучених до патологічного процесу, і зазначені клітини є основними джерелами продукції медіаторів запалення.

Серед численних медіаторів запалення особливу роль у ході регуляції імунологічних взаємодій відіграють цитокіни, невеликі за розміром молекули, які не є комплементарними до антигенів [11]. Перші цитокіни (лімфокіни) відкриті в 1957 р. Було встановлено, що не тільки цитокіни, стимульовані антигенами, але і лімфоцити, піддані дії мітогенами, виділяють лімфокіни та глікопротеїдні медіатори лейкоцит-лейкоцитарних взаємодій, які з 1979 р. дістали назву «інтерлейкіни» (ІЛ). Сьогодні відомо близько 40 цитокінів, до яких, крім ІЛ, належать інтерферони, фактори некрозу пухлин (TNFs) і фактори росту, наприклад, трансформуючий фактор росту (TGF- β). Вони синтезуються багатьма клітинами, у тому числі нейронами і гліальними клітинами в ЦНС, а також імункомпетентними й ендотеліальними клітинами. Цитокіни здатні активувати продукцію один одного за каскадним принципом. Хемокіни є специфічним класом цитокінів, що діють як хемоатрактанти, спрямовуючи міграцію лейкоцитів крові через ендотеліальний бар'єр у локальні зони інфекції або травми, регулюють міграцію стовбурових клітин і мікроглії, активують ангіогенез, нейрогенез і синаптогенез [12]. Стимулюється вивільнення хемокінів під впливом запального цитокіну ІЛ-1 β .

Показані важливі механізми, що регулюють силу цитокінової відповіді клітин-мішеней. Прикладом може служити продукція білків-антагоністів ІЛ-1 рецепторів (ІЛ-1R1), білків, що пригнічують цитокін-індуковану трансдукцію (наприклад, супресія цитокінових сигнальних білків) або транскрипцію [13]. Інший приклад регуляції

— це збільшення синтезу медіаторів з протизапальною активністю, таких як ІЛ-10 і TGF- β , яке розвивається у відповідь на збільшення синтезу прозапальних цитокінів і приводить до пригнічення запалення [11].

Обмеженню нейрозапалення сприяє також істотне збільшення синтезу глюкокортикоїдів, кортикотропін-релізінг гормону і АКТГ під впливом прозапальних цитокінів [14]. Відомо, що глюкокортикоїди викликають імуносупресію шляхом гальмування міграції лейкоцитів із судинного русла і диференціації Т-хелперів. Крім того, показано опосередковане глюкокортикоїдними рецепторами зниження синтезу нуклеарного фактора — κ - β (NF κ - β) і активності активатора протеїну 1, що також призводить до гальмування імунної відповіді [15]. Показано також, що активація блукаючого нерва може викликати гальмування продукції прозапальних цитокінів макрофагами [16]. Таким чином, у системі регуляції синтезу прозапальних/запальних цитокінів закладений механізм негативного зворотного зв'язку, який не допускає надмірного накопичення і дозволяє регулювати їх вміст залежно від реальної потреби в даний момент. Цитокіни відіграють велику роль у розвитку гострого і хронічного запалення, у генезі гарячки, регуляції гемостазу, характеризуються гормоноподібними ефектами, психотропною активністю, здатні впливати на сон, пам'ять, поведінку, брати участь у розвитку стресу [11; 13; 14; 17].

Запалення, імунна система і епілепсія

Вміст цитокінів у мозку людини і тварин у фізіологічних умовах експресується на вельми низькому рівні, але при запаленні їх синтез різко збільшується [11]. Численні імуногістохімічні експериментальні дослідження переконливо продемонстрували, що моделювання як гострих, так і хронічних судом у тва-

рин також викликає різке збільшення рівня цитокінів у структурах мозку, залучених до процесу генерації та поширення епілептиформної активності (ЕпА). Наприклад, судоми, викликані за допомогою хемоконвульсантів або електричної стимуляції, індукували запальну цитокінову відповідь мікроглії і астроцитів, що виявляється збільшенням рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 і TNF- α), які є найбільш важливими тригерами подальшого залучення в процес нейронів, ендотеліальних клітин, структур ГЕБ за каскадним принципом (активація ЦОГ-2, NF κ - β), системи комплементу, хемокінів, білків гострої фази [18].

М. Marozo et al. (2010) вважають, що основним пусковим механізмом індукції нейрозапалення і зниження судомного порога нейронів є вивільнення нейронами, клітинами мікроглії і астроцитами білка, що дістав назву high-mobility-group box — білок високомобільної групи (HMGB1), індуковане проконвульсивними впливами. Це білок «сторожової системи», який вивільнюється з некротичних або ушкоджених клітин, або за умов іншого потужного стресорного впливу, що виконує сигнальну роль та передає сигнал про «небезпеку» для мікрооточення. Гіперпродукція HMGB1 регулює транскрипцію різних прозапальних цитокінів, особливо ІЛ. Механізм активації нейронів і астроцитів під впливом HMGB1 опосередковується Toll-like рецептром 4 (TLR 4), взаємодія з яким є тригером неспецифічних імунних відповідей мозкової тканини і супровідних проявів запалення (звільнення молекул клітинної адгезії у клітинах ендотелію ГЕБ — Р-селектину, Е-селектину, інтегринів і адресинів) [19].

У трансгенних мишей з порушенням біосинтезу ІЛ-1 β або експресії TLR 4, що індукує синтез цитокінів, знижена чутливість до судомних впливів. Ек-

спериментальна травмація лейкоцитів у паренхіму мозку також описана на різних моделях епілепсії [7; 8]. Дослідження патерну експресії цитокінових рецепторів за умов модельованих судом виявило значне збільшення рецепторів ІЛ-1R1, які опосередковують ефекти ІЛ-1 β , не тільки в нейронах і астроцитах [6; 12], а й в ендотелії мікросудинного русла і периваскулярних астроцитах [18; 20].

Це поєднувалося з екстравазацією білків крові і плазми (таким як альбумін, тромбін, плазміноген) до тканини мозку, що свідчить про порушення цілісності ГЕБ [9]. Механізм підвищення проникності ГЕБ під впливом цитокінів зумовлений не тільки збільшенням міжендотеліальних щілин, а й гіперпродукцією NO і активацією матриксних металопротеїназ в ендотелії капілярів [10]. Посилена екстравазація білків і їх захоплення астроцитами призводить до подальшого порушення буферної здатності гліальних клітин захоплювати позаклітинну збудливу амінокислоту глутамат і нейтралізувати надлишок позаклітинного калію [21]. Таким чином, підвищена проникність і дисфункція ГЕБ також сприяють розвитку гіперзбудливості нейронів, що корелює зі зростанням частоти розвитку спонтанної судомної активності [22].

За умов розвитку експериментальних моделей епілепсії, що розвивається (так звані постстатусні моделі), виявлені зміни, які свідчать про персистенцію запального процесу протягом тривалого часу після перенесеного епілептичного статусу (ЕС) або тривалих фебрильних судом [3; 23]. На підставі цих даних, а також результатів дослідження за допомогою магнітно-резонансної томографії та цитокінового профілю в мозку щурят після фебрильного ЕС [24] було висловлено припущення про те, що запальний процес, можливо, передують початку епілепсії і відіграє, ймовірно, етіопатогенетичну роль у роз-

витку спонтанних судом [18], а його інтенсивність і вираженість є одним із факторів, який детермінує ймовірність розвитку спонтанної судомної активності в умовах постстатусних моделей [21; 23].

Результати досліджень на моделях трансгенних мишей з надмірною експресією прозапальних цитокінів TNF- α або ІЛ-6 також підтверджують ідею про те, що хронічне запалення в структурах мозку дійсно є передумовою для розвитку спонтанних судом [13; 14; 25]. Системне або внутрішньомозкове введення гризунам індуктора запалення, що імітує бактеріальне запалення — ліпополісахариду (ЛПС) викликало системне і нейрональне запалення, що супроводжується довготривалим підвищенням нейрональної збудливості [26].

Деякі порушення системи вродженого і набутого імунітету відзначені також при епілепсії у пацієнтів. Так наприклад, С. А. Громов і співавт. (2003) виявили пригнічення гуморальної та клітинної ланок імунітету протягом доклінічної стадії епілепсії, що проявлялося у відносному і абсолютному зниженні вмісту CD8⁺. Протягом клінічної стадії епілепсії також виявлена недостатність Т-клітинного імунітету. Як і в доклінічній стадії відзначався дефіцит Т-хелперів (CD4⁺) і зниження кількості Т-супресорів/кілерів (CD8⁺-лімфоцитів) [27]. Порушення імунної системи особливо виражені у пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією, для яких характерними були зменшення кількості натуральних кілерів, зміна функцій Т- і В-лімфоцитів, низькі показники CD3⁺, CD4⁺ та CD8⁺-лімфоцитів. Крім того, показники фагоцитозу, вміст В-лімфоцитів, імунорегуляторний індекс (CD4⁺/CD8⁺) були нижчими, ніж у пацієнтів з контрольованими формами епілепсії [28].

Аналіз ділянок мозку, видалених під час нейрохірургічного втручання у пацієнтів з фар-

макорезистентною скроневою епілепсією, виявив у нейронах і клітинах глії виражену дизрегуляцію ІЛ-1 β і HMGB1 та їх рецепторів — ІЛ-1R1 і TLR 4, що передбачає активацію зазначених сигнальних шляхів [13; 20]. Крім того, була виявлена також активація системи комплементу і ЦОГ-2 у клітинах мозкової тканини [21]. Ці дані підтверджені Т. Ravizza et al. (2006), які виявили позитивний кореляційний зв'язок між кількістю ІЛ-1 β позитивних мозкових клітин і частотою судом, які передують видаленню епілептогенних ділянок мозку у пацієнтів [29].

Таким чином, у цілому наведені дані свідчать про те, що розвиток запального процесу в мозку тварин, індукованого ЕС, триває протягом епілептогенезу і разом з результатами досліджень ділянок мозку у пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією вказує на те, що феномен нейрозапалення продовжує існувати в мозковій тканині за умов хронічної епілепсії. Накопичені у цій галузі дані підтверджують ідею про те, що нейрозапалення є одним з істотних патогенетичних механізмів епілептогенного процесу і, можливо, його біомаркером [2; 3; 8; 18].

З одного боку, виникає питання: чи може запалення мозку *per se* посилювати гіперзбудливість нейронів та індукувати судомну активність? Відомі, щонайменше, три групи даних результатів досліджень на різних моделях епілепсії у гризунів, які передбачають, що нейрозапалення сприяє розвитку гіперзбудливості нейронів і судомної активності [8].

По-перше, переконливо доведено активуючий вплив ІЛ-1 β , TNF, ІЛ-6, простагландину E2 і системи комплементу в генерації судом і посилення їх інтенсивності [13–15]. Прикладом можуть бути дані, виявлені у дослідженнях в нашій лабораторії про те, що одноразове введення TNF- α викликало зростання інтенсивності судом в

умовах моделі електростимуляційного кіндлінгу [30; 31].

З другого боку, у мозку і плазмі кіндлінгових тварин показано значне збільшення продукції ендogenous TNF- α . У дослідях на генетичній моделі абсансної епілепсії у щурів лінії WAG/Rij було виявлено, що під впливом ІЛ-1 β або TNF- α відзначалося істотне зростання кількості спайк-хвильових комплексів [32]. Таким чином виявляється, що за умов взаємодії процесів запалення й епілептогенезу відзначається формування своєрідного «хибного», або «зачарованого», кола, коли судомна активність спочатку індукує продукцію медіаторів запалення, а вони, у свою чергу, посилюють інтенсивність і вираженість судомного процесу. Таким чином підтверджується відоме висловлювання видатного невролога У. Говерса (1881), яке стало класичним: «судоми породжують судоми».

По-друге, однією з найчастіших причин, що викликають судому у дітей, є гарячка (так звані фебрильні судоми), яка розвивається в умовах системного запального процесу з утворенням медіаторів запалення, у тому числі цитокінів і простагландинів [33]. В експериментальних дослідженнях показано посилене вивільнення цитокінів у структурах мозку в умовах гарячки, наприклад ІЛ-1 β в гіпокампі [13]. Рівень ендogenous цитокінів, особливо ІЛ-1 β в цереброспінальній рідині, значно підвищувався у дітей протягом фебрильних судом, а також в умовах моделей фебрильних судом у тварин [13; 33].

Ще одним доказом можливості розвитку за подібним сценарієм є те, що системне введення індуктора запалення — ЛПС викликає зниження судомного порога, яке реєструється протягом тривалого часу, а також зростання генерації кількості спайк-хвильових комплексів в умовах генетичної моделі абсансних судом [26]. Показана участь цитокінів — ІЛ-1 β , TNF- α і ак-

тивація ЦОГ-2 у механізмах ЛПС-індукованого зниження судомного порога. Цікаві дані про істотне підвищення збудливості гіпокампа і порушення експресії рецепторів глутамату в мозку дорослих щурів, яким у ранньому післяпологовому періоді вводили ЛПС [26]. Висловлено припущення про те, що механізм гіперактивації нейронів і посилення судом під впливом ЛПС опосередковується активацією TLR.

Передбачається такий можливий механізм: ЛПС відтворює ефект ендogenous “danger signal”, що продукуються ушкодженими нейронами або підданими іншому стресорному впливу нейронами у формі білка HMGB1 [19]. Останній взаємодіє з TLR 4 та індукує судому, які, у свою чергу, запускають подальшу продукцію HMGB1 астроцитами і мікроглією, забезпечуючи формування позитивного зворотного зв'язку між судомою і запаленням. Можливо, даний шлях активації нейронів відіграє критичну роль у механізмі формування повторних судом [20; 23]. Як свідчать наведені дані, між механізмами генерації судом і розвитком запалення існує тісний патогенетичний взаємозв'язок, ключову роль в якому відіграють медіатори запалення. Деякі з цих механізмів залучені до появи і повторного розвитку судом, тимчасом як інші — у розвиток епілептогенезу і є потенційними молекулярними мішенями для терапії епілепсії [5; 21; 25].

Можливі два основних сигнальних механізми індукції нейрональної гіперзбудливості під впливом цитокінів. По-перше, як зазначалося вище, ІЛ-1 β та HMGB1, зв'язуючись відповідно з ІЛ-1R1- і TLR 4-рецепторами, активують сигнальні шляхи, які конвергують з такими для TNF і активують транскрипційний фактор NF κ B, який регулює синтез хемокинів, цитокінів, ферментів, наприклад ЦОГ-2 і рецепторів (TLRs, ІЛ-1R1, TNF p55- і p75-рецептори). Цей

транскрипційний шлях моделює експресію генів, залучених до нейрогенезу, загибелі нейронів, а також у молекулярні механізми синаптичної реорганізації та пластичності, які супроводжують процес епілептогенезу в умовах експериментальних моделей [13; 15; 19].

Крім опосередкованого NF κ B шляху передачі сигналів прозапальних цитокінів, активація і зміна експресії генів може відбуватися за допомогою швидкого, нетранскрипційного напрямку шляхом активації двох систем кіназ, названих: *ceramide-mediated activation of the tyrosine kinase (Src)* і мітоген-активовані протеїнкінази (МАРК, РКА, РКС) [11]. Результуючим наслідком активації зазначених двох кіназ є фосфорилювання потенціал-залежних і рецепторкероаних іонних каналів (Ca²⁺, Na⁺ і K⁺) з подальшим значним тропним впливом на нейрональну збудливість і судомний поріг [18]. Оскільки фосфор-активована тирозинкіназа Src є основним модулятором активності іонних каналів, то пригнічення цієї системи шляхом впливу на біосинтез кераміду або зниження рівня активності Src може призупинити або уповільнити розвиток цитокін-індукованої гіперзбудливості [8]. Цікаво, що другою після гіпоталамуса структурою мозку з найбільшою кількістю ІЛ-1R1 є гіпокамп і, відповідно, опосередковані ними сигнали можуть значно впливати на нейромедіатори збудливості та судомний поріг.

Додатковий внесок до вказаних механізмів гіперзбудливості може робити також цитокін-індукована гіперпродукція астроцитами глутамату, пригнічення зворотного захоплення глією глутамату, а також зміни кількості та чутливості глутаматних і ГАМК-ергічних рецепторів. З'ясувалося, що система простагландинів також може бути молекулярною мішенню для зменшення гіперзбудливості нейронів, індукованої за-

паленням. Наприклад, A. Friedman et al. (2011) показали, що PGE2 викликав активацію нейронів і зростання збуджувальних постсинаптичних потенціалів у CA1 нейронах гіпокампа, можливо, шляхом зменшення калієвих струмів [34].

Таким чином, існуючі дані експериментальних досліджень підтримують можливість існування двох основних сценаріїв взаємовпливу епілепсії та запалення.

Попереднє нейрозапалення, яке йде «рука об руку» з черепно-мозковою травмою, інфекцією або інсультами, що відіграють основну етіологічну роль у розвитку набутої (неідиоматичної) епілепсії, викликає зниження судомних порогів нейронів, погіршує наслідки судомних нападів і сприяє розвитку коморбідних порушень когнітивних процесів, депресії та ін. Судоми індукують нейрозапалення, яке, у свою чергу, сприяє розвитку і прискоренню подальших повторних судом. Очевидно, що в патогенезі зазначених змін велике значення мають «зачаровані кола» (*circulus vitiosus*). Одне з них представлено на рис. 1 [38].

Епілепсія і протизапальна терапія

Виникає просте питання: якщо протизапальні цитокіни та імунні механізми запалення відіграють важливу патогенетичну роль на різних стадіях епілеп-

тогенезу, генерації ЕпА і розвитку епілепсії, то, отже, протизапальна й імунomodуюча терапія повинні бути ефективними в лікуванні окремих або всіх форм епілепсії?

Історично, кортикостероїди були вперше використані за умов епілепсії у дітей. Перші дані про застосування протизапальної терапії при лікуванні судом і/або епілепсії належать до використання АКТГ, глюкокортикоїдів, а також плазмафорезу й імунглобулінів у пацієнтів з імовірно автоімунним лімбічним енцефалітом, а також при енцефаліті Расмуссена [5; 14]. Механізм дії зазначених терапевтичних впливів зумовлений пригнічуванням запалення і депресуючим впливом на імунну реактивність, а також прямим інгібуючим впливом на збудливість ЦНС і можливим гальмуванням синтезу ендогенних проконвульсивних факторів [8]. Здатність глюкокортикоїдів пригнічувати імунну реактивність аргументована давно і цілком переконливо. Серед іншого, вони мають виражений вплив на синтез і міграцію лімфоїдних клітин, продукцію цитокінів та антитіл [14]. Як стандартна терапія різні форми стероїдних препаратів застосовуються за умов фармакорезистентних форм епілепсії у дітей. Прикладом може бути застосування АКТГ для лікування інфантильних спазмів (синдром

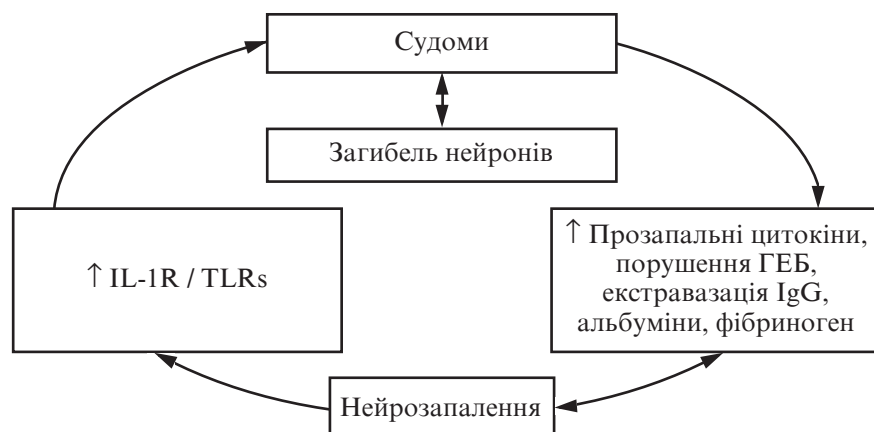


Рис. 1. «Зачароване коло» у патогенезі епілепсії (модифіковано A. Vezzani et al., 2015; S. Auvin et al., 2016)

Веста), які належать до тяжких форм епілепсії у дітей, резистентної до загальноприйнятих протисудомних препаратів. Терапевтичний ефект АКТГ за умов цієї форми епілепсії спочатку був результатом емпіричного застосування АКТГ, який у подальшому підтверджено протягом рандомізованих контрольованих клінічних досліджень і сьогодні залишається основним препаратом при цих станах [5].

Висловлюють припущення про те, що механізм гальмування спазмів під впливом АКТГ зумовлений опосередковано активацією меланокортинових рецепторів, його супресивним ефектом на утворення ендогенних проконвульсантів, а також прямим впливом на нейрональну збудливість у корі мозку швидше, ніж стероїд-опосередкованим модулюючим впливом на імунологічну реактивність [6].

Проте з урахуванням незаперечного факту, що кортикостероїди беруть участь у здійсненні таких ключових ланок у роботі імунної системи, як імуносpezifічність, толерантність й антигенна конкуренція, а також продукція антитіл і цитокінів, не можна виключити роль імунологічних змін в механізмах протисудомних ефектів АКТГ за умов інфантильних спазмів. Були проведені дослідження, присвячені застосуванню АКТГ, стероїдів та імуноглобуліну за умов таких резистентних до клінічної протисудомної терапії катастрофічних форм епілепсії у дітей, як синдроми Леннокса — Гасто, Ландау — Клефнера, міоклоніко-астатична і тяжка парціальна епілепсія [5]. Однак зазначені форми епілепсії вирізняються надзвичайною гетерогенністю за етіологією, тяжкістю і варіабельністю перебігу та результатами, що робить вельми проблематичним оцінку ефективності терапії гормонами й імуноглобуліном.

Дані експериментальних і клінічних спостережень про участь

ІЛ-1 β в імуноопосередкованих механізмах епілептогенезу були підставою для розробки нових протизапальних сполук — потенційних кандидатів як нові протиепілептичні препарати. Однією з найбільш досліджених і обіцяючих груп сполук є інгібітори інтерлейкін-перетворювального ферменту (ІПФ)/каспаза-1, протеаза, що каталізує перетворення неактивного прекурсора про-ІЛ-1 β . Показано, що цей інгібітор викликає зменшення вивільнення ІЛ-1 β у зрізах гіпокампа і зниження судомної активності, викликані каїновою кислотою та в умовах швидкого електростимуляційного кіндлінгу [35]. Зазначені ефекти інгібітора відзначалися в умовах істотного зниження продукції ІЛ-1 β астроцитами гіпокампа, які відіграють важливу прозапальну роль в епілептогенезі. Підтвердженням патогенетичної значущості вказаного механізму є результати досліджень у нокаут-мишей з відсутністю гена ІЛ-1 β , резистентних до індукції судомної активності, у яких були відсутні ці ефекти інгібітора [35].

Системне введення інгібітора VX-756, прототипу ІПФ/каспази-1, спричинило збільшення латентного періоду і вираженості електрографічних судомних розрядів, викликаних інтрагіпокампальним введенням каїнової кислоти. Спочатку застосування сполуки VX-756 передбачалося для лікування запальних і автоімунних захворювань, однак виявлена в подальшому достатня його проникність крізь ГЕБ були підставою для дослідження його як протиепілептичного препарату. Показано, що за умов моделей гострої та хронічної епілепсії VX-756 збільшувала час розвитку судом і зменшувала їх довготривалість, що супроводжувалося зниженням рівня ІЛ-1 β у гіпокампальних астроцитах і мікроглії [5]. Наведені клінічні дослідження (II фаза) у пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією продемонстрували його

добру переносимість та безпеку [5].

Іншим класом нових протисудомних сполук є антагоністи TLR-рецепторів, включаючи TLR 3 антагоніст — ресвератрол. Проводяться дослідження щодо з'ясування протисудомних властивостей селективних і неселективних інгібіторів ЦОГ-2, результати яких підсумовані в оглядах [36]. Ще одним напрямом є дослідження ефектів інгібіторів активації мікроглії, використовуючи, наприклад, Міпозас, який викликає відповідне зниження продукції прозапальних цитокінів і підвищення судомних порогів [37]. Слід зазначити, що існуючі протизапальні засоби, як правило, впливають на одну або кілька суттєвих ланок патогенезу запалення. Разом із тим, багатфакторність механізмів індукції запалення є суттєвим обмежувальним фактором у розробці ефективного протизапального засоба, який би також володів протисудомною дією.

У цілому, наведені в огляді дані результатів експериментальних досліджень свідчать про те, що такі фундаментальні процеси, як запалення та імунітет, є невід'ємною складовою епілептогенезу і відіграють істотну роль у патогенезі епілепсії, що відкриває нові підходи у розробці методів і засобів терапії епілепсії, заснованої на таргетному впливі на медіатори запалення. В огляді представлені теоретичні й експериментальні передумови та обґрунтування твердження, що такий підхід може бути досить ефективним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кузнецова Л. В. Некоторые нейрориммунные механизмы в патогенезе эпилепсии / Л. В. Кузнецова, Л. А. Ветрилэ, М. Н. Карпова // Патогенез. — 2014. — Т. 12, № 2. — С. 11–21.
2. Маркеры воспаления при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции / Л. В. Андросова, Н. М. Михайлова, С. А. Зозуля [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2013. — № 2. — С. 49–53.

3. *Механизмы развития эпилепсии височной доли: клинические и экспериментальные исследования* / О. П. Балыкова, Н. П. Шиханов, В. С. Иноземцева [и др.] // *Неврологический вестник*. – 2010. – Т. 34, Вып. 1/2. – С. 60–68.
4. *Крыжановский Г. Н. Основы общей патофизиологии: монография* / Г. Н. Крыжановский. – М.: МИА, 2011. – 253 с.
5. *Targeting inflammation as a therapeutic strategy for drug-resistant epilepsies. An update of new immune-modulating approaches* / G. Vitaliti, P. Pavone, F. Mahmood [et al.] // *Human Vaccines Immunother.* – 2014. – Vol. 10 (4). – P. 868–875.
6. *Vezzani A. Immunity and inflammation in Epilepsy* / A. Vezzani, E. Aronica // *Gold spring harbor perspectives in medicine*. – 2012. – P. 26–49.
7. *Ransohoff R. M. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system* / R. M. Ransohoff, P. Kivisakk, G. Kidd // *Nature Reviews Immunology*. – 2003. – Vol. 3. – P. 569–581.
8. *The role of inflammation in epilepsy* / A. Vezzani, J. French, T. Bartfai [et al.] // *Nat. Rev. Neurol.* – 2011. – Vol. 7 (1). – P. 31–40.
9. *Блинов Д. В. Современные представления о роли нарушений резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера* / Д. В. Блинов // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2014. – Т. 6, № 1 – С. 70–84.
10. *Banks W. A. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction* / W. A. Banks, M. A. Erickson // *Neurobiol. Dis.* – 2010. – Vol. 37(1). – P. 26–32.
11. *Dembic Z. The Cytokines of the Immune System. The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response* / Z. Dembic. – Elsevier, 2015. – 315 p.
12. *Griffith J. W. Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity* / J. W. Griffith, C. L. Sokol, A. D. Luster // *Annual Review of Immunology*. – 2014. – Vol. 32. – P. 659–702.
13. *Interleukin-1 system in CNS stress: seizures, fever, and neurotrauma* / T. Bartfai, M. Sanchez-Alavez, S. Andell-Jonsson [et al.] // *Ann N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 111 (3). – P. 173–177.
14. *Corticotropin-releasing hormone regulates IL-6 expression during inflammation* / M. Venihaki, P. Dikkes, A. Carrigan [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108 (8). – P. 1159–1166.
15. *Lawrence T. The Nuclear Factor NF-κB Pathway in Inflammation* / T. Lawrence // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2009. – Vol. 1 (6). – P. 1641–1651.
16. *Zanden E. The vagus nerve as a modulator of inflammation* / E. Zanden. – The Netherlands : Amsterdam, 2011. – 165 p.
17. *Арушанян Э. Б. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы* / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // *Успехи физиологических наук*. – 2004. – Т. 35, № 4. – С. 49–64.
18. *Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the Brain: overview and Pathophysiology* / A. Vezzani. – *Epilepsy Currents*. – 2014. – Vol. 14 (1). – P. 3–7.
19. *Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures* / M. Maroso, S. Balosso, T. Ravizza [et al.] // *Nature Medicine*. – 2010. – Vol. 16. – P. 413–419.
20. *The role of cytokines in seizures: interleukin (IL)-1β, IL-1Ra, IL-8, and IL-10* / Y. Youn, K. Sung, G. Lee [et al.] // *Kor. J. Ped.* – 2013. – Vol. 56 (7). – P. 271–274.
21. *Marchi N. Inflammatory pathways of seizure disorders. Review* / N. Marchi, T. Granata, D. Janigro // *Trends Neurosci.* – 2014. – Vol. 37 (2). – P. 55–65.
22. *Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: Pathophysiologic role and therapeutic approaches. Critical review and invited commentary* / N. Marchi, T. Granata, C. Ghosh [et al.] // *Epilepsia*. – 2012. – P. 1877–1886.
23. *Vezzani A. Immunity and inflammation in status epilepticus and its sequelae: possibilities for therapeutic application* / A. Vezzani, R. Dingledine, A. Rossetti // *Expert Rev. Neurother.* – 2015. – Vol. 15 (9). – P. 1081–1092.
24. *A role for inflammation in status epilepticus is revealed by a review of current therapeutic approaches* / J. Danigro, P. Iffland, N. Marchi [et al.] // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54. – Suppl 6. – P. 30–42.
25. *Fabene P. F. The emerging role for chemokines in epilepsy* / P. F. Fabene, P. Bramanti, G. J. Constantin // *Neuroimmunol.* – 2010. – Vol. 224 (1/2). – P. 22–27.
26. *Lipopolysaccharide induced increase in seizure activity in two animal models of absence epilepsy WAG/Rij and GAERS rats and Long Evans rats* / Z. Kovacs, A. Dobolyib, G. Juhaszd [et al.] // *Brain Research Bulletin*. – 2014. – Vol. 104. – P. 7–18.
27. *Громов С. А. Диагностика клинико-нейроиммунологических нарушений у больных эпилепсией с синдромом энцефалопатии, их иммунокоррекция и лечение: метод. рекомендации* / С. А. Громов, Л. В. Липатова. – СПб.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2010. – 27 с.
28. *Липатова Л. В. Нейроиммунные механизмы эпилепсии как ключ к патогенетическому лечению заболевания* / Л. В. Липатова // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2010. – Т. 2, № 3 – С. 20–27.
29. *The Il-1beta system in epilepsy-associated malformations of cortical development* / T. Ravizza, K. Boer, S. Redeker [et al.] // *Neurobiol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 128–14.
30. *The role of TNF-β in amigdala kindled rats* / A. Shandra, L. Godlevsky, R. Vastyanov [et al.] // *Neuroscience Research* – 2001. – Vol. 42. – P. 147–153.
31. *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. Oleinik [et al.] // *Pol. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 54. – P. 655–660.
32. *Cytokines and Absence Seizures in a Genetic Rat Model* / G. van Luijcklaar, S. Lyashenko, R. Vastyanov [et al.] // *Neurophysiology*. – 2012. – Vol. 43. – Issue 6. – P. 478–486.
33. *Camfield P. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)* / P. Camfield, C. Camfield // *Epileptic Disord.* – 2015. – Vol. 17 (2). – P. 124–133.
34. *Friedman A. Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy* / A. Friedman, R. Dingledine // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52 (3). – P. 33–39.
35. *ICE/caspase 1 inhibitors and IL-1β receptor antagonists as potential therapeutics in epilepsy* / A. Vezzani, S. Balosso, M. Maroso [et al.] // *Current Opinion in Investigational Drugs*. – 2010. – Vol. 11 (1). – P. 43–50.
36. *Lu S. The role and potential mechanism of resveratrol in the prevention and control of epilepsy. Review* / S. Lu, X. Wang // *Future Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 7, N 15. – P. 2005–2018.
37. *Minoxac Treatment Prevents Increased Seizure Susceptibility in a Mouse “Two-Hit” Model of Closed Skull Traumatic Brain Injury and Electroconvulsive Shock-Induced Seizures* / M. Chrzaszcz, C. Venkatesan, T. Dragisic [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2010. – Vol. 27 (7). – P. 1283–1295.
38. *Auvin S. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies* / S. Auvin, M. R. Cilio, A. Vezzani // *Neurobiology of disease*. – 2016. – Vol. 92. – P. 72–89.

Надійшла 18.10.2016

Рецензент д-р мед. наук.,
проф. П. С. Вастьянов

УДК 616.853.9:616.8-002.18

О. А. Кашченко, О. В. Денисенко, О. В. Онуфрієнко,
О. А. Шандра

РОЛЬ НЕЙРОІМУННИХ МЕХАНІЗМІВ І ЗАПАЛЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗИ ЕПІЛЕПСІЇ

Огляд присвячений аналізу сучасних даних літератури щодо впливу імунної системи на функції ЦНС, зокрема за умов розвитку процесів запалення, які відіграють важливу роль у молекулярних механізмах генерації судомної активності. Показано, що медіатори запалення зумовлюють не тільки локальний запальний процес із залученням імуннокомпетентних клітин, а й виконують роль нейромодуляторів. Сприйняття їх сигналів здійснюється спеціалізованими рецепторами на мембранах нейронів, модулюючи таким чином усі функції нейронів, у тому числі їх збудливість. Автори аналізують наявні теоретичні та експериментальні дані останніх років про те, чи є запалення в мозку причиною або наслідком судом і чи пов'язана загибель нейронів з нейрозапаленням, а також обґрунтовують можливі підходи у розробці нових методів і засобів терапії епілепсії, заснованої на таргетному впливі на медіатори запалення.

Ключові слова: центральна нервова система, судомна активність, епілепсія, запалення, цитокіни.

UDC 616.853.9:616.8-002.18

O. A. Kashchenko, O. V. Denisenko, O. V. Onufrienko,
O. A. Shandra

ROLE OF IMMUNE MECHANISMS AND INFLAMMATION IN THE EPILEPSY PATHOGENESIS

Review is devoted to the analysis of modern literature data about of the influence of the immune system on CNS function, including the conditions of inflammatory processes that play an important role in the molecular mechanisms generate seizure activity. It is shown that inflammatory mediators not only cause local inflammation involving immune cells, but also act as "neuromodulators". The perception of their signals is performed by specialized receptors on the membranes of neurons, thereby modulating the function of all neurons, including their excitability. The authors analyze the available theoretical and experimental data of recent years about whether there is inflammation in the brain cause or effect of seizure and is associated the neuroinflammation with neuronal death and they base possible approaches in developing new methods of treatment of epilepsy based on a targeted impact on inflammatory mediators.

Key words: central nervous system, seizure activity, epilepsy, inflammation, cytokines.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

**Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті**

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї