

НЕЙРОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦИТОКИНОВ И ФАКТОРОВ РОСТА

© 2007 г. Р. С. Вастьянов, А. А. Олейник

Одесский государственный медицинский университет

Цитокины и факторы роста (ФР) вовлечены в процессы регуляции активности нервной системы, что подтверждается данными исследований о синтезе и высвобождении цитокинов нервной системой и о наличии в ней рецепторов к ним. Цитокины и ФР в больших количествах быстро высвобождаются после повреждений или иных патологических процессов в ЦНС и опосредуют как альтерационные, так и защитные эффекты. Авторы приводят данные многих клинических и лабораторных исследований о нейротропных эффектах цитокинов и ФР, сопоставляют с ними собственные результаты, полученные при исследовании влияния фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-1-бета на экспериментальный судорожный синдром. Приводятся новые данные о механизмах нейротропных эффектов цитокинов, а также об их влиянии на экспериментальный судорожный синдром. Рассматривается перспектива клинического применения цитокинов и ФР.

Цитокины и факторы роста (ФР) – низкомолекулярные белковые регуляторные вещества, продуцируемые клетками и способные модулировать их функциональную активность. В физиологических условиях спектр их активности весьма незначителен, однако в патологических условиях – при стрессе, воспалении, различного генеза повреждениях, опухолеобразовании и др. – отмечается резкое и мгновенное увеличение количества цитокинов и родственных им ФР, обладающих как местной, так и дистантной политропной активностью [59, 107]. В целом, в организме цитокины преимущественно модулируют активность иммунной и нервной систем (НС), причем в опосредовании активности НС цитокины выступают одновременно в качестве иммунорегуляторов и иммуномодуляторов.

Следует отметить, что именно НС регулирует процессы синтеза и высвобождения цитокинов. Причем в биологическом организме нейроиммунные взаиморегуляторные влияния являются двусторонними: с одной стороны, выработка цитокинов, ФР и других продуцентов иммунных клеток находится под четким тоническим контролем НС, а с другой стороны, секретлируемые нейронами субстанции (нейропептиды и нейротрансмиттера) влияют непосредственно на активность цитокинов и регулируют таким образом выраженность иммунных процессов. Одни и те же цитокины и ФР могут выполнять различные функции, что объясняется плейотропностью и полифункциональностью действия цитокинов, а также множественностью клеток-мишеней, с которыми они взаимодействуют [59]. Показано также, что различные цитокины могут выполнять одну функцию [7].

Большая часть цитокинов, ФР, а также рецепторов к ним идентифицированы в ЦНС. С учетом этого вследствие проведения множества лабора-

торных исследований и клинических наблюдений была показана принципиальная возможность модуляции цитокинами и ФР активности головного мозга и ЦНС. В частности, установлено, что цитокины и ФР опосредуют ответные локальные и системные реакции мозга в ответ на развитие в ЦНС воспаления, инфекционного, травматического и иных видов повреждений [7, 29, 54, 59, 71, 82, 107, 137].

Целью данного обзора явилось изучение нейротропных эффектов цитокинов и ФР – преимущественно самых активных из них в биологическом отношении (фактора некроза опухоли-альфа [ФНО- α] и нейтрлейкина-1-бета [ИЛ-1 β]) – с акцентом на их влияние на изменения поведения экспериментальных животных и модуляцию выраженности экспериментального судорожного синдрома, а также сопоставление полученных результатов с имеющимися данными в научной литературе для выяснения патогенетической роли цитокинов в механизмах эпилептогенеза и перспективной разработки цитокинсодержащей экспериментальной терапии патологических состояний ЦНС.

1. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ НЕЙРОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ ЦИТОКИНОВ

Очень сложными и запутанными для исследования являются механизмы нейротропных эффектов цитокинов и ФР, особенно учитывая многоплановость и разнонаправленность их эффектов. Цитокины оказывают прямые воздействия на нейроны (как правило, в условиях *in vitro*) и не прямые – на глию, церебральные сосуды. Более того, цитокины косвенным образом опосредуют изменения некоторых регионарных/локальных параметров гомеостаза – локальный кровоток и

температура. Ниже будут рассмотрены основные из нейротоксических эффектов некоторых цитокинов и ФНО.

1.1. Нейротоксические влияния на нейроны

Цитокины оказывают прямое влияние на такие функции нейронов, как высвобождение нейромедиаторов и активность ионных каналов мембраны нейронов, что в итоге может привести к гибели нейронов. Подобные предположения высказаны с учетом результатов исследований в условиях *in vitro*, однако эти данные часто противоречат другим, полученным в условиях *in vivo*. В исследованиях на культурах клеток или нейронов, как правило, присутствуют иммунные клетки, но отсутствуют глия или синапсы, что важно для реализации эффектов цитокинов. Используемые в экспериментах срезы мозга часто повреждаются при приготовлении, вследствие чего в больших количествах высвобождаются нейротоксины, медиаторы и воспалительные субстанции, что видоизменяет результаты таких исследований.

В условиях *in vivo* ИЛ-1 и ФНО- α оказывают острое повреждающее действие на нейроны. При этом следует отметить, что ФНО- α в условиях *in vitro* усиливает образование в нейронах гиппокампа белков, связанных с *B*-клеточной лейкемией (белки семейства *Bcl-2*) и лимфомой: *Bcl-2* и *Bcl-X₂*, которые регулируют процессы апоптоза. Этот процесс под влиянием ФНО- α происходит посредством активации ядерного фактора *kB* (*NFkB*) и в целом оказывает защитное, антигипоксическое влияние [124].

Показано, что ИЛ-1 в основном предотвращает гибель нейронов путем торможения избыточного поступления ионов Ca^{2+} в нейроны [98], торможения высвобождения глутамата [86], ингибирования долговременной потенциации [61] и усиления активности ГАМК [142]. Однако другие эффекты данного цитокина – активация циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и индуцибельной формы NO-синтазы – могут способствовать развитию процессов нейродегенерации [116]. Под влиянием ИЛ-1 усиливается высвобождение КРФ, который по не установленным механизмам опосредует процессы ишемического и травматического повреждения мозга [106].

Доказательств нейротоксических эффектов ИЛ-1 и ФНО- α накопилось достаточно, однако все имеющиеся данные во многом противоречивы. Сам по себе ИЛ-1 не оказывает токсического влияния на нейроны в физиологических условиях, однако даже его незначительные количества при патологии усиливают травматическое, токсическое и ишемическое повреждения головного мозга [107]. Аналогичные данные, свидетельствующие

о патогенных эффектах только лишь в условиях патологии, были получены и для ФНО- α . В обоих случаях введение растворимых рецепторов к данным цитокинам значительно облегчает индуцированные процессы повреждения головного мозга животных [7]. Более того, ФНО- α оказывает нейропротекторный эффект через подтип *p55*-рецепторов [16, 43].

Большое количество проведенных исследований позволили с большей точностью выяснить биохимические механизмы и медиаторы эффектов цитокинов, результатом которых являются выживание и гибель нейронов. Так, при повреждении мозга отмечается быстрое высвобождение ФНО- α , вследствие чего инициируется каскад определенных биохимических реакций с развитием апоптоза нейронов и неврологическими нарушениями. ФНО- α обуславливает апоптоз нейронов при взаимодействии с *p55* подтипом своих рецепторов. При этом активируется ряд внеклеточных компонентов, таких как связанный с ФНО- α рецептором домен смерти и аналогичные ему белки (каспаза-8 и связанный с ФНО- α рецептором фактор), обуславливающие гибель клеток [60, 88]. В дальнейшем был предложен иной механизм ФНО- α -индуцированной нейродегенерации, согласно которому существует другой механизм регуляции баланса про- и противовоспалительных цитокинов в мозге [131]. Изучая экспрессию “пептида выживания” – инсулиноподобного фактора роста – в условиях различного рода патологий ЦНС, таких как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, вызванная СПИДом деменция, инсульт и др., авторы пришли к выводу о функционировании нового механизма взаимодействия между про- и противовоспалительными цитокинами. При этом механизм взаимодействия переходит на рецепторный уровень: авторы рассматривают возможность внутриклеточного взаимодействия цитокиновых рецепторов, вследствие чего отмечается их активация или инактивация. Подобный механизм межрецепторного взаимодействия авторы назвали “приглушенными сигналами выживания” (ПСВ) [131]. Функционирование подобного механизма возможно во всем организме во множестве других рецепторов, расположенных на тех же самых клетках [71, 130].

По всей видимости, ПСВ механизм реализации эффектов, способствующих развитию нейродегенерации, характерен для всех провоспалительных цитокинов. Причем, учитывая отсутствие нейротоксических эффектов ФНО- α и ИЛ-1 в физиологических условиях, вероятно, что развитие альтернирующих эффектов провоспалительных цитокинов при патологии опосредовано другими факторами, такими как фосфолипаза A_2 , ЦОГ, оксид азота (NO), активные радикалы и др., выработка которых активируется под влиянием провоспалительных цитокинов [107]. Учитывая от-

существование нейротоксичности провоспалительных цитокинов в условиях *per se*, возможно предположить, что они нарушают процессы выживания нейронов не только при помощи механизмов межрецепторного, но и межклеточного взаимодействия.

Трансформирующий фактор роста-бета (ТФРβ) непосредственно снижает концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} и *NMDA*-вызванную нейротоксичность [100], а также усиливает активность ЦОГ-2 в нейронах [73].

Показано, что цитокины опосредуют апоптоз в клетках иммунной системы, однако индукция апоптоза в нейронах под влиянием цитокинов имеет множество противоречивых и взаимопротиворечащих результатов. Очень многое здесь определяют условия проведения эксперимента и критерии апоптотической гибели нейронов. Ситуация осложняется скудными морфологическими критериями апоптотической гибели нейронов в ЦНС.

В зависимости от экспериментальных условий ИЛ-1 и ФНО могут опосредовать полезные или утяжелить индуцированное повреждение ЦНС. Показано, что эти цитокины усугубляют процессы повреждения в ЦНС. Имеющиеся результаты исследований показывают, что ИЛ-1 и ФНО являются медиаторами апоптоза нейронов в условиях *in vitro* и *in vivo* и их гибели вследствие травмы головного мозга [4, 49, 53]. Это подтверждается увеличением размера зоны повреждения мозга при внутрижелудочковом (в/жел) введении ИЛ-1β во время экспериментальной ишемии мозга, при этом введение моноклональных анти-ИЛ-1β-антител оказывает прямо противоположный эффект [122]. Введение антагониста ИЛ-1-рецепторов (ИЛ-1 α) в условиях очаговой ишемии снижает выраженность гибели нейронов в перинфарктной зоне и также уменьшает размер зоны повреждения мозга [70, 109].

ФНО-α индуцирует апоптоз посредством активации *FAS*-рецепторов в ЦНС [94], а также некоторых иных сигнальных механизмов апоптоза, к примеру *FAS*-связанный белок, с доменом гибели (*FADD*). Факт вовлечения в апоптоз ИЛ-1 еще не выяснен окончательно. В здоровых, обладающих способностью к пролиферации клетках ИЛ-1 не вызывает апоптоза, однако показана индукция апоптоза под влиянием ИЛ-1 в неспособных к пролиферации клетках линии *HeLa* [34]. При совместном введении ИЛ-1 с интерфероном-γ (ИФ-γ) индуцируется апоптоз в первичных культурах фетальных нейронов человека [54]. Считается, что роль каспазы-1 в индукции апоптоза заключается в ее активирующем влиянии на про-формы ИЛ-1β и ИЛ-18 с образованием активных форм данных цитокинов, которые в дальнейшем индуцируют апоптотическую гибель клеток [126].

ТФРβ индуцирует выработку $VK\text{L}_2$ и $VK\text{L}_x$ [143], которые прекращают процесс апоптоза в нейронах гиппокампа. Этот ФР способствует выделению похожего на *FADD* каспаза-1-ингибирующего белка в нормальных и активированных астроцитах по митоген-активированная протеинкиназа (*MAPK*)-зависимому механизму [112]. Следовательно, выработка и эффекты ТФРβ направлены на предотвращение гибели нейронов.

Следует отметить, что большая часть работ при блокировании патогенных эффектов цитокинов была проведена в условиях ишемического повреждения мозга. Очень мало экспериментальных доказательств о блокаде активности цитокинов при травматическом повреждении ЦНС, что, несомненно, является важным в плане лучшего понимания активности ИЛ-1 и ФНО в данных модельных условиях, и необходимости разработки схем лечения данного патологического состояния.

1.2. Влияние на глиальные клетки и астроциты

Жизнь и функционирование нейронов зависят от нормального функционирования глии, клетки которой могут оказывать нейротоксические и нейропротективные влияния [45]. Показано, что глиальные клетки могут секретировать ИЛ-1 и ФНО, которые впоследствии могут воздействовать на них по аутокринному механизму. При повреждениях головного мозга провоспалительные цитокины дополнительно синтезируются еще и астроцитами, олигодендроцитами и другими клетками [135]. В условиях *in vitro* [6] и *in vivo* [46] показано, что ИЛ-1 и ФНО инициируют астроглиоз – процесс усиления пролиферации астроцитов. С другой стороны, глиальные клетки являются основными клетками-мишенями многих цитокинов, включая ФНО-α и ИЛ-1 [23]. Активация глиальных клеток цитокинами инициирует каскад биохимических реакций с последующим высвобождением цитокинов в еще большем количестве, вследствие чего модулируются влияния на течение воспалительных процессов и функционирование нейронов. Следует заметить, что глия и в особенности астроциты являются основным источником высвобождения таких нейротрофинов и ФР, как фактора роста нерва (ФРН), нейротрофического фактора мозга (НФМ) и глиального нейротрофического фактора, синтез которых усиливается цитокинами и эффекты которых имеют преимущественно нейропротекторный характер. В противовес этому, в микроглии синтезируются преимущественно потенциально нейротоксические факторы и субстанции [101].

ФНО-α оказывает прямое воздействие на астроциты, увеличивая концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} , уменьшая опосредованный глутаматом рост внеклеточной концентрации Ca^{2+} и способствуя увеличению времени деполяризации

[65], что в целом косвенно нарушает процессы синоптической проводимости. Нейротропные влияния ИЛ-1 зависят преимущественно от баланса высвобождаемых глией субстанций с нейропротекторными и нейротоксическими свойствами. Показано, что ИЛ-1 индуцирует синтез и высвобождение ФРН в астроцитах [19], который в условиях *in vitro* оказывает нейрозащитные эффекты [121]. Природа синтезируемых глией нейротоксических субстанций до конца не выяснена, однако потенциальными кандидатами являются NO [11] хинолиновая кислота [52], белки острой фазы повреждения (например, белок-предшественник β -амилоида и α_1 -антихимотрипсин) [66] и белки системы комплемента [8].

При внутриглазном введении ИЛ-1 и ФНО у кроликов показано усиление адгезии воспалительных клеток к эндотелию сосудов с инициацией астроглиоза [14]. При исследовании ткани мозга, резецированной у пациентов с инсультом и СПИДом, показана коррелятивная взаимосвязь относительного числа ИЛ-1-иммунореактивных клеток с плотностью реактивных астроцитов [22]. Следует отметить, что не до конца выяснена функциональная роль астроглиоза при различных заболеваниях ЦНС. С одной стороны, следует выделить, несомненно, патологический эффект астроглиоза, вследствие предотвращения ремиелинизирования аксонов и торможения процесса регенерации аксонов. С другой стороны, после повреждения ЦНС нормальные и активированные астроциты принимают участие в процессе заживления. При этом реактивные астроциты регулируют поступление молекул и ионов во внеклеточную среду в месте поражения и индуцируют секрецию нейротропных факторов [30]. ИЛ-1 и ФНО могут активировать микроглиальные клетки с усилением их пролиферации, что было показано в смешанной культуре крысиных глиальных клеток [125].

1.3. Нейротрофические эффекты

Многочисленные эксперименты свидетельствуют о нейротрофических эффектах ИЛ-1 и ФНО в ЦНС, реализуемых как непосредственно, так и опосредованно. Показано, что ИЛ-1 улучшал процессы выживания нейронов в некоторых клеточных культурах. Добавление ИЛ-1 α антител к смешанной мышинной культуре клеток спинного мозга, содержащей нейроны и глию, усиливало гибель нейронов. Однако этот эффект блокировался применением ИЛ- α и ИЛ-1 β [12]. ИЛ-1 α улучшал выживание нейронов в культуре клеток с добавлением тетродоксина [12].

ФНО- α и ФНО- β защищали нейроны гиппокампа, перегородки мозга и коры эмбрионов крыс в условиях повреждения мозга, вызванного

гипогликемией и действием возбуждающих аминокислот [21].

Показано в условиях *in vitro*, что ИЛ-1 и ФНО могут оказывать нейротрофические эффекты опосредованно через усиление выработки ФР, к примеру ФРН, фактора роста фибробластов (ФРФ), других цитокинов, а также инсулина [19, 78, 85, 140]. Имплантированные крысам внутристриарно в условиях экспериментальной болезни Паркинсона полимерные капсулы, содержащие ИЛ-1 β и обеспечивающие его постоянное высвобождение, усиливали спрутинг неповрежденных дофаминергических нейронов в вентральной тегментальной области среднего мозга, что обеспечило функциональную нормализацию функций [136]. ИЛ-1 β также усиливал спрутинг нейронов гиппокампа после повреждения головного мозга [31]. Проведенные *in vivo* эксперименты показали, что вследствие повреждения ЦНС происходит быстрое высвобождение ФРН и увеличивается концентрация некоторых цитокинов, включая ИЛ-1 β и ФНО- α [133, 134]. По всей видимости, цитокины и нейротрофины вовлечены в опосредование нейрональных ответов в условиях повреждения ЦНС. Возможно также, что выработка цитокинов быстро индуцируется в ответ на повреждение ЦНС, а впоследствии под их влиянием отмечается высвобождение ФРН в ЦНС. При совместном введении липополисахарида (ЛПС) с противовоспалительными цитокинами отмечается облегчение макро- и микро-симптомов поражения спинного мозга, предотвращение вторичного повреждения ЦНС и восстановление моторной функции у животных [50]. Показаны также нейротрофические и нейропротективные эффекты ФНО- α в условиях экспериментальных судорог [59].

1.4. Влияние на судорожный синдром

Судороги оказывают выраженное и длительное влияние на структуры головного мозга. Вследствие судорог отмечаются гибель нейронов, усиление процессов нейрогенеза, аксональный спрутинг и реактивный глиоз [20, 29, 74, 76, 93, 113, 132]. Одним из наиболее ранних следствий судорожных реакций является селективная гибель нейронов гиппокампа [1, 3, 27, 74, 76, 77]. Через несколько дней после этого у людей и у животных отмечается развитие реактивного глиоза, активация и пролиферация астроцитов и оставшейся микроглии [27, 113, 132]. Параллельно с пролиферацией глии отмечается усиление нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа [82]. Имеются противоречивые данные об образовании новых нейронов у человека, однако имеющиеся клинично-экспериментальные данные свидетельствуют об инициации процесса "спрутинга" в данных условиях [27, 132].

Цитокины и трофические факторы являются естественными кандидатами на опосредование этих патологических процессов, поскольку известна их роль в регуляции образования и гибели нейронов и реорганизации нейрональных ансамблей.

1.4.1. Цитокины, факторы роста и судороги

1.4.1.1. Интерлейкин-1 (ИЛ-1 β). Показано быстрое возрастание и-РНК ИЛ-1 β в условиях каинт- и пентилентетразол (ПТЗ)-вызванных судорог с пиком концентрации через 1.5 ч после начала судорог [80, 81]. Максимальная экспрессия ИЛ-1 β , как это было показано и для других цитокинов и ФР, не происходит одновременно во всех структурах мозга. Через 1 ч после введения каиновой кислоты (КК) увеличение выработки цитокина отмечается только в гиппокампе, в то время как его максимальные концентрации в коре больших полушарий, таламусе и гипоталамусе отмечаются позже. Концентрации ИЛ-1 β во всех структурах мозга, кроме гиппокампа, возвращаются к нормальным показателям через 24 ч с момента начала судорог. Повышение и-РНК ИЛ-1 β отмечается только в течение 72 ч. Подобная временная характеристика уровня выработки ИЛ-1 β изменяется только при ПТЗ судорогах, при которых отмечается более короткий латентный период и меньшая продолжительность поведенческих судорожных реакций, чем при КК-вызванных судорогах. В этих условиях увеличение выработки ИЛ-1 β начинается уже через 30 мин после введения ПТЗ и возвращается к контрольным показателям через 3 ч.

Проведенные нами исследования выявили существенное увеличение концентрации ИЛ-1 β в мозге (в 4 раза) и плазме крови (в 6.5 раз) по сравнению с соответствующими показателями в контрольных наблюдениях, отмеченные 24 часа после последней тестирующей (ЭС) миндалины [128].

При КК-вызванных судорогах выработка ИЛ-1 β увеличивается преимущественно в не-нейрональных клетках [139]. Скорее всего, что это не астроциты, возможно, это клетки, входящие в состав микроглии. Это предположение подтверждает то, что ранняя фаза повышения экспрессии ИЛ-1 β происходит в клетках, которые имеют морфологические характеристики микроглиальных клеток: в них повышение концентрации белка ИЛ-1 β отмечается через 60 мин после введения конвульсанта [96]. В этих же клетках после начала судорог идентифицированы ИЛ-1 β -положительные нейроны и сосудистые эндотелиоциты.

При экспериментальной эпилепсии увеличивается выработка и другой изоформы ИЛ-1 – ИЛ-1 α . Концентрация и-РНК ИЛ-1 α в мозге мышей, ге-

нетически чувствительных к аудиогенным судорогам, возрастает через 2 ч после инициации судорог 20-секундным предъявлением шума интенсивностью 20 дБ, достигает максимума в течение 6 ч и возвращается к первоначальным значениям через 24 ч [38]. В противовес многим показанным моделям судорог, повышенная экспрессия и-РНК ИЛ-1 α не была выявлена в гиппокампе, а показана в гипоталамусе. Эти данные получили подтверждение при использовании генетически чувствительных к аудиогенным судорогам мышей линии *DVA/2J*. Интересно, что, аналогично приведенным ранее данным для гиперэкспрессии ИЛ-1 β в условиях КК-вызванных судорог, гиперэкспрессия и-РНК ИЛ-1 α после аудиогенных судорог подавлялась под влиянием предварительного введения дексаметазона [35, 81]. Это позволяет предположить взаимосвязь гиперэкспрессии данного цитокина с воспалительным процессом в большей степени, нежели с его прямым воздействием на усиление активности нейронов.

Анализ ИЛ-1 α -иммунореактивности в резецированной ткани височной доли мозга больных эпилепсией показал наличие в 3 раза большего количества ИЛ-1 α -положительных клеток по сравнению с аналогичными анализами ткани мозга у здоровых людей [119]. ИЛ-1 α -положительные клетки характеризовались наличием активированной микроглии, большим количеством и своими увеличенными размерами, более интенсивным окрашиванием при гистоморфологическом исследовании и более выраженной интенсивностью протекания биологических процессов. Эти сравнительные данные позволили выяснить взаимосвязь между временной и пространственной выработкой цитокинов и сопутствующей нейропатологией мозга при эпилепсии в экспериментальных и клинических условиях.

Подавление действия ИЛ-1 во время начала КК-вызванных судорог существенно защищает гиппокампальные нейроны от повреждения и гибели. В/жел введение рекомбинантного ИЛ-1га за 10 мин до и 10 мин после системного введения КК оказывает зависимое от дозы защитное действие на все нейроны гиппокампа [92]. Интересен факт максимально выраженного нейропротекторного эффекта при введении ИЛ-1га в минимальной дозе – 10 мкг; при введении вещества в дозе 40 мкг отмечалась такая же гибель нейронов гиппокампа, как и в контрольных наблюдениях. В дополнение или вследствие к гибели нейронов применение ИЛ-1га способствовало снижению выработки и-РНК кислого глиального фибриллярного белка (КГФБ) после судорог. Приведенные данные свидетельствуют о выраженном просудорожном действии ИЛ-1, об опосредовании данным цитокином гибели нейронов; данные о доза-зависимости эффектов ИЛ-1га показывают что механизмы реализации его эффектов не изучены.

Эти данные согласуются с результатами проведенных нами исследований по изучению влияния экзогенно вводимого ИЛ-1 β на длительность генерирования спайк-волновых разрядов. Следует отметить, что введенный интактным крысам цитокин увеличивал продолжительность генерирования спайк-волновых разрядов в течение первых 5 ч с момента введения [92, 128]. Активность мозга животных мониторировалась в течение 72 ч, и длительность генерирования спайк-волновых разрядов под влиянием ФНО- α возрастала с 7 по 18 ч с момента введения. Следовательно, мы получили различные по временным характеристикам эффекты двух исследованных цитокинов на длительность спайк-волновых разрядов. Возможно предположить, что ИЛ-1 β увеличивал продолжительность генерирования спайк-волновых разрядов, усиливая поступление ионов кальция внутрь клеток посредством взаимодействия с NMDA-рецепторами. Возможен также и опосредованный механизм реализации данного эффекта – посредством увеличения выработки β -эндорфинов, которые в свою очередь увеличивают длительность генерирования спайк-волновых разрядов. Учитывая “отсроченный” эффект ФНО- α на исследованный параметр, возможно предположить, что его действие было не первичным, а индуцированным эффектом ИЛ-1 β .

1.4.1.2. Фактор некроза опухоли (ФНО). Одним из первых показанных эффектов ФНО- α было увеличение выработки и-РНК ФНО- α в мозге взрослых крыс в результате КК-вызванных судорог [80]. Спустя 2–4 ч после введения КК в коре мозга, гиппокампе, стриатуме, таламусе и гипоталамусе крыс отмечается выраженное увеличение выработки ФНО- α [80]. В других экспериментах было показано усиление выработки ФНО- α в гиппокампе крыс после КК-вызванных судорог [25]. Повышенная активность исследуемого цитокина была выявлена в срезах гиппокампа, полученных от крыс с внутриминдалевидным введением КК, в течение от 2 до 7 дней после прекращения судорог. Повышенная активность цитокина и связанная с этим процессом цитотоксическая активность наблюдалась в тканях обоих полушарий мозга, несмотря на монолатеральное введение эпилептогена, что свидетельствует о том, что стимулом для повышения выработки ФНО- α является генерализованная эпилептиформная активность (ЭпА), но не локальное/одностороннее повреждение ткани мозга.

Проведенные нами исследования выявили существенное увеличение концентрации ФНО- α в мозге и плазме крови у крыс с киндлингом миндалина. При этом исследуемые величины концентрации цитокина, отмеченные нами 24 часа после последней тестирующей электрической стимуляции ЭС миндалина, в мозге в 1.9 раза, а в крови в

6.3 раза превышали соответствующие показатели в контрольных наблюдениях [118].

Были также исследованы эндогенные концентрации ФНО- α в коре головного мозга крыс и в мозжечке. В условиях ЭС киндлинга миндалина концентрации исследуемого цитокина в ткани коры головного мозга, куда также попали структуры лимбической системы, в 2.2 раза, а в мозжечке – в 2.1 раза превышали соответствующие показатели у крыс контрольных групп [47]. Примечательно, что в условиях ЭС мозжечка концентрации ФНО- α в тканях коры мозга и мозжечка не различались существенно с соответствующими показателями у крыс контрольных групп. В этой связи следует заметить, что, применив сравнительный подход при определили концентрации ФНО- α в тканях различных структур мозга в условиях ЭС миндалина и мозжечка, мы рассчитывали получить противоположные результаты, поскольку миндалина и мозжечок относятся к разным структурам относительно возможности их влияния на эпилептогенез. Известно, что вследствие ЭС миндалина инициируется ЭпА [3], а при ЭС мозжечка показаны противосудорожные эффекты [2, 3].

По всей видимости, в условиях киндлинга повышенная выработка ИЛ-1 β происходит под влиянием первичного увеличения выработки ФНО- α . Следует также заметить, что у крыс линии *WAG/Rij*, генетически предрасположенных к абсансным судорогам, в возрасте 2–6 мес уровень ФНО- α не изменялся [129], что позволяет предположить специфическую роль данного цитокина в условиях экспериментальных моделей судорожных состояний. Полученные результаты о существенном повышении уровня ФНО- α у киндлинговых крыс соответствуют данным о значительном увеличении концентрации ФНО- α и и-РНК ИЛ-1 β через 2 ч после окончания киндлинговых судорог у крыс [99]. Причем концентрация эндогенного ФНО- α в этих условиях практически в 2 раза превышала аналогичные показатели у крыс после внутриминдалевидного введения КК [137]. Приведенные данные свидетельствуют в пользу того, что значение интерлейкинов в условиях киндлинговой ЭпА заключается, по всей видимости, в предрасположении к действию эпилептогенных факторов, что позволяет исключить воздействия цитокинов на процессы деполяризации мембраны, являющиеся ключевыми в механизмах реализации конвульсивного действия КК.

По всей видимости, проэпилептогенные эффекты цитокинов связаны с облегчением процесса распространения ЭпА, но не со снижением порога возникновения судорожного синдрома. Данные, показавшие схожие концентрации ФНО- α в условиях амигдаларного киндлинга в коре мозга и участках лимбической системы, известных сни-

женным порогом инициации судорожных реакций, и в ткани мозжечка [47] свидетельствует, по всей видимости, о вовлечении указанных структур мозга в процесс формирования киндлинговых судорог. Вполне возможно, что развитие киндлинговых судорог максимальной интенсивности обусловлено гиперактивацией структур мозжечка [1, 2].

Показано также, что при системном введении ФНО- α в низкой дозе 5.0 мкг/кг через 24 часа после последней ЭС миндалины у киндлинговых крыс усиливается выраженность поведенческих и ЭЭГ-коррелятов судорожной активности. Проведенная ЭС миндалины через 24 часа после экзогенного введения ФНО- α увеличивала число крыс с генерализованными клонико-тоническими реакциями, в 2 раза сокращали длительность ЭпА по сравнению с аналогичными данными у киндлинговых крыс без введения данного цитокина [118]. На ЭЭГ после введения ФНО- α отмечалось удлинение времени генерирования разряда последствия. Более того, оказалось, что ФНО- α существенно изменил паттерн волн ЭЭГ. Так, к примеру, в гиппокампе на 22% снизилась мощность δ -активности, без изменения θ -активности и увеличения мощности α - и β -волн. Наиболее выраженными влияниями ФНО- α на ЭЭГ были увеличения мощности α -волн во всех исследуемых структурах мозга, что можно расценить растормаживанием таламических влияний на корковые образования [89].

Показанное усиление выраженности киндлинговых судорог под влиянием ФНО- α свидетельствует в пользу того, что под его влиянием нарушаются прежде всего центральные механизмы генерирования судорог. Возможно, аналогичное влияние оказал факт повышения концентрации ФНО- α в крови. Однако окончательно вопрос относительно первичности эпилептогенного действия ФНО- α в мозге или крови еще не решен [59, 99, 132]. Более того, показанные центральные эффекты исследуемого цитокина после его внутрибрюшинного введения свидетельствуют о факте проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для него в условиях киндлинговых судорог, что подтверждает изложенные нами выше предположения о взаимосвязи воспаления и судорог, с одной стороны, и нарушения проницаемости ГЭБ и судорог – с другой.

Высказывались предположения, что ФНО- α вовлечен в процесс развития и созревания ЦНС, потому как высокие уровни этого цитокина были обнаружены в мозге эмбрионов [44], а введение эмбрионам антител к ФНО- α способствовало замедлению их роста [26]. Однако полученные в опытах с мутантными мышами результаты не подтверждают высказанного предположения. Так, у мышей без $p55$ и $p75$ рецепторов к ФНО не отмечалось патологии мозга и нарушений поведе-

ния [16]. С другой стороны, полученные в опытах на мутантных мышах без $p55$ и $p75$ рецепторов к ФНО данные свидетельствуют о нейропротективных эффектах ФНО в условиях повреждения мозга, вызванного ишемией и действием возбуждающих аминокислот, поскольку в этих условиях отмечалось усиление гибели нейронов [16]. Показаны нейропротекторные эффекты ФНО в условиях травматического повреждения мозга [11]. Автор полагает, что хотя ранняя секреция ФНО после повреждения мозга и оказывает патогенные эффекты, присутствие данного цитокина оказывает долговременные положительные эффекты, способствующие улучшению морфологического и функционального восстановления.

1.4.1.3. Интерферон (ИФ). Судороги развивались у пациентов, которые получали ИФ- α с учебной целью при вирусном гепатите [117, 138], лейкомии [18] и множественной миеломной болезни [15]. У пациентов отмечались судороги различного типа: от парциальных, фотосенситивных сокращений мышц лица [15, 18] до генерализованных судорог [127] и судорог типа *grand mal* [117], а также развитие эпилептического статуса [79]. Во всех описанных случаях после отмены ИФ судороги прекращались. В других клинических наблюдениях авторы отмечали развитие судорог как возможное побочное действие ИФ [79, 95, 115] с вариацией возможности его развития от менее чем в 1 случае из 1000 [32] до 1.3 случае на 100 [117]. Описываются также и противосудорожные эффекты ИФ у пациентов с тяжелыми первичными иммунными заболеваниями – цитомегаловирусная болезнь и энцефалит Рассмуссена [24, 127]. Следовательно, влияние ИФ на судороги зависит в основном от функционального состояния организма, предшествовавшего назначению данного цитокина.

1.4.1.4. ИЛ-2. Показано, что в/жел инъекция ИЛ-2 мышам генетической линии *DBA/2*, чувствительным к аудиогенным судорогам, облегчала их возникновение, а также вызванных хемоконвульсантами судорог [28]. Дополнительно к этому, у животных уменьшался латентный период возникновения первых эпилептиформных кортикальных разрядов, увеличивалась продолжительность ЭпА. При введении больших доз ИЛ-2 у крыс линии Вистар возникали электрографические эпилептиформные разряды [91]. Первые признаки ЭпА на ЭЭГ появились у этих крыс уже через 1 мин после введения цитокина и сохранялись в течение 3 ч. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о просудорожной роли экзогенно вводимого ИЛ-2. В этой связи стоит отметить, что влияние эндогенного ИЛ-2 на модуляцию судорог до сих пор неизвестно. Предварительное введение анти-ИЛ-2-антител либо антител к ИЛ-2 рецепторам мышам линии *DBA/2* не

оказывало влияния на возникновение и характеристики судорог [28].

1.4.1.5. ИЛ-6. Через 2 ч после системного введения *КК* в гиппокампе отмечалось незначительное увеличение и-РНК ИЛ-6, которое затем существенно возросло еще через 2 ч и распространилось на кору больших полушарий, таламус и гипоталамус [80]. Показано, что в условиях пилоткарпин (ПЛК)-вызванных судорог экспрессия и-РНК ИЛ-6 в гиппокампе возрастает в 6 раз по сравнению с контрольными показателями через 2 ч с момента начала судорог и в 10 раз по сравнению с контрольными показателями – через 4 ч после введения конвульсанта [59]. Через 6–12 ч после инициации ПЛК-вызванных судорог ИЛ-6-позитивные клетки были диффузно выявлены во всем головном мозге; в паренхиме мозга в этих условиях идентифицировался преимущественно КГФБ. Большая часть клеток, вырабатывавших ИЛ-6 в условиях судорог, не определялась при окрашивании для выявления КГФБ и локализовались преимущественно внутри сосудов таламуса, гиппокампа, коры больших полушарий, на поверхности оболочек мозга со стороны мозга, а также на вентральной поверхности гиппокампа [59].

В срезах гиппокампа крыс с *КК*-вызванной судорожной активностью было показано увеличение ИЛ-6 биоактивности в течение 2 дней после возникновения судорог [25]. Увеличенная выработка ИЛ-6 была показана только в ипсилатеральном полушарии по отношению к введенной *КК*, что может не быть результатом генерализованной ЭпА.

В ЦСЖ 4 из 15 пациентов с впервые зарегистрированными клонико-тоническими судорогами была показана увеличенная концентрация ИЛ-6 [97]. Концентрация ИЛ-6 в ЦСЖ этих пациентов в 3–20 раз превышала соответствующие данные в контрольных наблюдениях. Интересно, что все 4 пациента с повышенным содержанием ИЛ-6 в ЦСЖ были обследованы в первые 15 ч с момента возникновения судорог; других пациентов с судорогами, у которых не были отмечены повышенные концентрации ИЛ-6 и ЦСЖ, наблюдали в течение 72 ч после начала судорог. Авторы полагают, что ИЛ-6 в ЦСЖ появляются крайне быстро после начала судорог.

1.4.1.6. Трансформирующий фактор роста-бета (ТФР-β). Показано повышение и-РНК ТФР-β в гиппокампе в течение нескольких часов после введения *КК* [83]. Данный показатель продолжал возрастать и достиг уровня, в 5 раз превышающего соответствующие контрольные показатели, через 2 дня с момента начала судорог. Наибольшее повышение выработки ТФР-β отмечалось в поле *СА₃*-гиппокампа и в хилусе – регионах, в которых происходит наибольшая гибель нейронов

после судорог. Возможные увеличения выработки данного ФР в других структурах мозга изучены не были. В работе с использованием иммуногистохимических и иммунологических методов исследования было показано увеличение иммунореактивности клеток, вырабатывающих ТФР-β, в микроглии. Учитывая показанную способность микроглии вырабатывать ИЛ-1β [96], авторы делают вывод о важной роли микроглии в опосредовании постсудорожных реакций.

1.4.1.7. Фактор роста нерва (ФРН). Гал и Исаксон впервые показали увеличение выработки и-РНК ФРН после лимбических судорог [40]. Это же было подтверждено в последующих работах [40, 67, 105]. Показано было также усиление экспрессии белков и/или и-РНК ФРН после *КК*-вызванных судорог [5, 36, 37, 41, 72], ЭС киндлинга миндалины или гиппокампа [9, 10, 62, 63, 84, 110], электрошоковых судорог, ПЛК- [75, 114] и биккуллин-вызванных судорог [104]. В резецированных участках мозга пациентов с эпилепсией и склерозом гиппокампа были отмечены аналогичные изменения [76].

В экспериментальных условиях отмечается преходящее повышение секреции и-РНК ФРН с пиком в гиппокампе через 1–4 ч [9, 58, 75, 84, 105] и до 6–24 ч [5, 36, 37, 114] после начала судорог. Двухфазное увеличение секреции и-РНК ФРН с первым пиком через 6 ч и вторым – через 24 ч было показано в гиппокампе в условиях повторных лимбических судорог, вызванных повреждением хилуса гиппокампа [67]. Наиболее выраженное повышение уровня ФРН отмечалось в полях *СА₁*-*СА₃*-гиппокампа. В условиях *КК*-вызванных судорог выработка и-РНК ФРН увеличивалась в поверхностных слоях пириформной и энторинальной коры, а также в поврежденных нейронах II и III слоя неокортекса. Следует отметить, что концентрация ФРН оставалась неизменной в корковых участках обонятельной коры в течение 15–25 ч после инъекции *КК* [36, 67]. Вызванные судорогами повышение уровня ФРН отмечалось также в зубчатой извилине, пириформной и энторинальной коре [10]. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о выраженном просудорожном влиянии ФРН.

1.4.1.8. Нейротрофический фактор мозга (НФМ). Увеличение выработки и-РНК НФМ, отмечающееся при усилении нейрональной активности, показано в условиях *КК*-вызванных судорог [141]. Увеличение выработки НФМ отмечается при ЭпА, вызванной электролитическим повреждением мозга [58], киндлингом [9, 55, 62–64, 110, 120], электрошоком [90], введением ПЛК [114], ПТЗ [56, 57] и токсина столбняка [68]. В резецированных участках гиппокампа мозга пациентов с эпилепсией во время операций также были выявлены увеличенные концентрации и-РНК НФМ

[76], что подтверждало адекватность использованных экспериментальных моделей соответствующему клиническому состоянию.

Показано, что уровень и-РНК НФМ уже через 3–6 ч после инициации судорог возрастает и превышает начальные значения в 40 раз [90, 108, 114, 120]. Величина и длительность гиперэкспрессии и-РНК НФМ зависят от типа и интенсивности судорог. Уровень НФМ возрастает в течение нескольких часов после одностороннего электролитического повреждения хилуса, следствием чего является возникновение краткосрочных преходящих судорог, напоминающих таковые при лимбическом kindлинге. Авторы отмечают, что повышенный уровень НФМ сохраняется в течение 2–3 сут, после чего возвращается к нормальным значениям [58]. В противовес этому длительность судорог, вызванных внутримозговым введением КК, составляет 8–10 ч; повышенный уровень и-РНК НФМ в зубчатой извилине при этом сохраняется в течение 2 недель после инициации судорог [42].

Повышенные концентрации и-РНК НФМ были выявлены в ткани мозга пациентов с эпилепсией [76, 87, 123]. В ткани мозга, резецированной у пациентов с эпилепсией во время нейрохирургических операций, было выявлено превышение в 2.5 раза уровней и-РНК НФМ по сравнению с аналогичными показателями, выявленными при аутопсии умерших людей с отсутствием в анамнезе неврологических заболеваний и повреждений мозга [87]. В ткани мозга больных резистентной к лечению эпилепсии было выявлено также повышенное количество НФМ белка [123]. Относительные показатели повышения концентрации НФМ белка идентичны таковым показателям для и-РНК НФМ, и обе величины примерно в 2.5 раза превышают соответствующие контрольные показатели. Следовательно, проведенные клинико-экспериментальные наблюдения показывают, что эндогенный НФМ имеет важное значение в регуляции развития судорожной активности, хотя механизмы реализации этого эффекта остаются пока еще не установленными.

1.4.1.9. Фактор роста фибробластов (ФРФ). Показано усиление продукции ФРФ как следствие судорог, вызванных электрошоковым воздействием [33], kindлингом [120], повреждением хилуса [39], введениями бикикулина [104] и КК [48, 103, 104]. Наиболее изученной является экспрессия и-РНК ФРФ вследствие КК-вызванных судорог, однако показан ее аналогичный вариант и в условиях иных моделей судорожного синдрома. При этом выяснено, что экспрессия ФРФ повышается в гиппокампе в течение нескольких часов после начала судорог, достигая своего максимума в пределах шестикратного превышения начальных значений в зубчатой извилине, а затем —

и в других областях гиппокампа и коры больших полушарий в течение 6–24 ч с момента инициации судорог [33, 39, 48]. Показана нормализация выработки ФРФ в течение нескольких дней с момента начала судорог [39], однако повышенные уровни и-РНК ФРФ выявлялись в областях CA₁ гиппокампа в течение 2 недель в условиях развития у животных длительных судорог [102]. Исключением является модель kindлинга, после воспроизведения которой у животных не удалось выявить повышение уровня ФРФ [110, 120]. По всей видимости, длительные ежедневные стимуляции, необходимые для формирования kindлинговых судорог, не вызывают повышения выработки ФРФ в той степени, как это происходит при инициации острых судорог в условиях однократного действия эпилептогенного фактора (каким является КК или электрошок) пороговой и надпороговой интенсивности.

В дополнение к показанным эффектам ФРФ были проведены работы по исследованию его влияния при экзогенном введении. Так, была исследована возможность защиты нейронов гиппокампа в условиях длительного (в течение 7 дней) введения ФРФ в малых дозах (2.5 нг/час) до и после инициации КК-вызванных судорог. Показано при этом предотвращение гибели нейронов гиппокампа [69]. Крысы, которым вводили ФРФ, были устойчивы впоследствии к судорогам, индуцируемыми другими конвульсантами. Таким образом, длительное увеличение концентрации ФРФ в мозге во время КК-вызванных судорог оказывает выраженные противосудорожные эффекты, а также предотвращает гибель нейронов гиппокампа.

1.4.2. Модуляция цитокинами постсудорожных процессов в гиппокампе

Патологические изменения в гиппокампе, возникающие в течение нескольких часов в условиях продолжительных и повторных судорог, детерминируют характер сформированного судорожного синдрома [1, 2, 27, 74, 76, 77] и, как правило, сохраняются в течение всей жизни. Упрощенное изложение сути данных патологических изменений в гиппокампе можно представить в виде 5 отдельных, но последовательно взаимосвязанных процессов: непосредственное начало судорог → гибель нейронов → новообразование нейронов → реактивный глиоз → спрутинг моховидных волокон. Учитывая все вышеизложенное, следует отметить, что цитокины и ФР оказывают влияние на все отмеченные аспекты связанной с судорогами патологии гиппокампа [20, 27].

2. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВ В КЛИНИКЕ

Клиническое применение цитокинов в настоящее время достаточно ограничено. В медицинской практике удачно применяется ИФ- γ при лечении рассеянного склероза, несмотря на окончательно не установленный механизм действия данного цитокина [17]. Применение некоторых ФР (глиальный фактор роста, мозговой фактор роста и ФРН) безуспешно было опробовано при острых и хронических заболеваниях ЦНС.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что в клинической практике с нейропротекторной целью может быть полезным использование ТФР- β , ИЛ-6 и ИЛ-10, однако их провоспалительные эффекты (в особенности у ТФР- β и ИЛ-6) могут вызывать нежелательные побочные реакции. В экспериментальных условиях инсульта показаны позитивные эффекты блокады высвобождения ФНО- α , однако перспектива использования в клинике подобной схемы лечения до сих пор под вопросом. Несколько более ясная картина эффектов у ИЛ-1, который в условиях ишемии у грызунов редуцирует выраженность гибели нейронов при повреждениях мозга, предотвращает развитие отека и активации глии. Применение рекомбинантного ИЛ-1 α улучшает прогноз заболевания – это наиболее исследованный в эксперименте аспект перспективного клинического применения данного цитокина. Добровольцам с сепсисом однократно, а пациентам с ревматоидным артритом многократно вводили рекомбинантный ИЛ-1 α : отмечено улучшение клинического состояния пациентов без развития побочных эффектов [13].

Введенный мышам ИЛ-1 α проникает в мозг, правда, в незначительных концентрациях и оказывает нейропротекторные эффекты в условиях некоторых форм повреждений ЦНС [51]. Следовательно, применение ИЛ-1 α может быть перспективным при острых нейродегенеративных заболеваниях.

Клинические испытания всех других нейропротекторных субстанций оказались неудачными. По всей видимости, причиной этого являются побочные эффекты цитокинов. Для блокады выработки ИЛ-1 у животных и у людей не было показано развития побочных эффектов. По всей видимости, основной перспективной задачей является определение эффективных концентраций цитокинов и факторов роста для их применения в условиях ишемического или травматического повреждения мозга.

ВЫВОДЫ

При изложении данного материала авторы не преследовали задачу “универсализировать” эф-

фекты цитокинов и ФР и представить данные так, что данные молекулы “ответственны” за все патологические процессы, протекающие в ЦНС. Напротив, обращаем внимание на то, что цитокины вовлечены в регуляцию большинства физиологических процессов в нормальных условиях. Однако подобная мультифункциональность эффектов имеет свою негативную сторону: цитокины и ФР в больших количествах быстро высвобождаются после повреждений или иных патологических процессов в ЦНС и опосредуют как альтерационные, так и защитные эффекты. Как правило, патогенные эффекты цитокинов развиваются преимущественно при их массивных высвобождениях, при их действии в незначительных количествах отмечается развитие нейропротективных эффектов. Имеющиеся данные клинических наблюдений и лабораторных исследований не позволяют выявить механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов, причем результаты множества исследований позволяют сформулировать общий вывод об их модулирующем влиянии на течение процессов в ЦНС. Единственная, устраивающая специалистов различных отраслей науки классификация цитокинов, позволяющая с некоторыми допущениями рассматривать их механизмы действия, подразделяет их на подгруппы про- и противовоспалительных субстанций.

Тем не менее, несмотря на имеющиеся противоречивые результаты, очевиден быстрый прогресс в изучении нейротропных эффектов цитокинов и ФР. Нам представляется, что важно идентифицировать основные механизмы, вовлеченные в процессы регуляции биоактивности цитокинов, а также специфические клетки-мишени и механизмы реализации эффектов цитокинов, способствующих гибели или выживанию нейронов. Полученная информация о роли цитокинов при патологии ЦНС может помочь в разработке новых схем лечебных воздействий при помощи цитокинов.

Авторы благодарят профессора Шандру А.А. и профессора Годлевского Л.С. за помощь в проведении исследований и обсуждении полученных данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крыжановский Г.Н., Макулькин Р.Ф., Шандра А.А., Годлевский Л.С. Гиппокамп как детерминантная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1985. Т. 99. № 5. С. 527–532.
2. Крыжановский Г.Н., Шандра А.А., Годлевский Л.С., Мазарати А.М. Антиэпилептическая система // Успехи физиол. наук. 1992. Т. 23. № 3. С. 53–77.

3. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Брусенцов А.И. Киנדлинг и эпилептическая активность. Одесса: Астропринт, 1999. 191 с.
4. Ariga T., Jarvis W.D., Yu R.K. Role of sphingolipid-mediated cell death in neurodegenerative diseases // *J. Lipid Res.* 1998. V. 39. № 1. P. 1–16.
5. Ballarin M., Ernfors P., Lindfors N., Persson H. Hippocampal damage and kainic acid injection induce a rapid increase in mRNA for BDNF and NGF in the rat brain // *Exp. Neurol.* 1991. V. 114. № 1. P. 35–43.
6. Barna B.P., Estes M.L., Jacobs B.S. et al. Human astrocytes proliferate in response to tumor necrosis factor alpha // *J. Neuroimmunol.* 1990. V. 30. № 2–3. P. 239–243.
7. Barone F.C., Feuerstein G.Z. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999. V. 19. № 8. P. 819–834.
8. Bellander B.M., von Holst H., Fredman P., Svensson M. Activation of the complement cascade and increase of clusterin in the brain following a cortical contusion in the adult rat // *J. Neurosurg.* 1996. V. 85. № 3. P. 468–475.
9. Bengzon J., Kokaia Z., Ernfors P. et al. Regulation of neurotrophin and trkA, trkB and trkC tyrosine kinase receptor messenger RNA expression in kindling // *Neuroscience.* 1993. V. 53. № 2. P. 433–446.
10. Bengzon J., Soderstrom S., Kokaia Z. et al. Widespread increase of nerve growth factor protein in the rat forebrain after kindling-induced seizures // *Brain Res.* 1992. V. 587. № 2. P. 338–342.
11. Boje K.M., Arora P.K. Microglial-produced nitric oxide and reactive nitrogen oxides mediate neuronal cell death // *Brain Res.* 1992. V. 587. № 2. P. 250–256.
12. Brenneman D.E., Schultzberg M., Bartfai T., Gozes I. Cytokine regulation of neuronal survival // *J. Neurochem.* 1992. V. 58. № 2. P. 454–460.
13. Bresnihan B. The safety and efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis // *Semin. Arthritis Rheum.* 2001. V. 30. № 5. P. 17–20.
14. Brosnan C.F., Litwak M.S., Schroeder C.E. et al. Preliminary studies of cytokine-induced functional effects on the visual pathways in the rabbit // *J. Neuroimmunol.* 1989. V. 25. № 2–3. P. 227–239.
15. Brouwers P.J., Bosker R.J., Schaafsma M.R. et al. Photosensitive seizures associated with interferon alfa-2a // *Ann. Pharmacother.* 1999. V. 33. № 1. P. 113–114.
16. Bruce A.J., Boling W., Kindy M.S. et al. Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors // *Nat. Med.* 1996. V. 2. № 7. P. 788–794.
17. Byrnes A.A., McArthur J.C., Karp C.L. Interferon-beta therapy for multiple sclerosis induces reciprocal changes in interleukin-12 and interleukin-10 production // *Ann. Neurol.* 2002. V. 51. № 2. P. 165–174.
18. Camassa, Casella G., Somma A. et al. // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2004. V. 50. № 4. P. 351–352.
19. Carman-Krzan M., Vige X., Wise B.C. Regulation by interleukin-1 of nerve growth factor secretion and nerve growth factor mRNA expression in rat primary astroglial cultures // *J. Neurochem.* 1991. V. 56. № 2. P. 636–643.
20. Chapman S., Kadar T., Gilat E. Seizure duration following sarin exposure affects neuro-inflammation markers in the rat brain // *Neurotoxicology.* 2006. V. 27. № 2. P. 277–283.
21. Cheng B., Christakos S., Mattson M.P. Tumor necrosis factors protect neurons against metabolic-excitotoxic insults and promote maintenance of calcium homeostasis // *Neuron.* 1994. V. 12. № 1. P. 139–153.
22. da Cunha A., Jefferson J.J., Tyor W.R. et al. Control of astrocytosis by interleukin-1 and transforming growth factor-beta 1 in human brain // *Brain Res.* 1993. V. 631. № 1. P. 39–45.
23. da Cunha A., Vitkovic L. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) expression and regulation in rat cortical astrocytes // *J. Neuroimmunol.* 1992. V. 36. № 2–3. P. 157–169.
24. Dabbagh O., Gascon G., Crowell J., Bamoggadam F. Intraventricular interferon-alpha stops seizures in Rasmussen's encephalitis: a case report // *Epilepsia.* 1997. V. 38. № 9. P. 1045–1049.
25. de Bock F., Dornand J., Rondouin G. Release of TNF alpha in the rat hippocampus following epileptic seizures and excitotoxic neuronal damage // *Neuroreport.* 1996. V. 7. № 6. P. 1125–1129.
26. de Kossodo S., Grau G.E., Daneva T. et al. Tumor necrosis factor alpha is involved in mouse growth and lymphoid tissue development // *J. Exp. Med.* 1992. V. 176. № 5. P. 1259–1264.
27. de Lanerolle N.C., Lee T.S. New facets of the neuropathology and molecular profile of human temporal lobe epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2005. V. 7. № 2. P. 190–203.
28. De Sarro G., Rotiroli D., Audino M.G. et al. Effects of interleukin-2 on various models of experimental epilepsy in DBA/2 mice // *Neuroimmunomodulation.* 1994. V. 1. № 6. P. 361–369.
29. De Simoni M.G., Perego C., Ravizza T. et al. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus // *Eur. J. Neurosci.* 2000. V. 12. № 7. P. 2623–2633.
30. End L.F., Yu A.C., Lee Y.L. Astrocytic response to injury // *Prog. Brain Res.* 1992. V. 94. № 1. P. 353–365.
31. Fagan A.M., Gage F.H. Cholinergic sprouting in the hippocampus: a proposed role for IL-1 // *Exp. Neurol.* 1990. V. 110. № 1. P. 105–120.
32. Fattovich G., Giustina G., Favaro S., Ruol A. A survey of adverse events in 11, 241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon // *J. Hepatol.* 1996. V. 24. № 1. P. 38–47.
33. Follesa P., Gale K., Mocchetti I. Regional and temporal pattern of expression of nerve growth factor and basic fibroblast growth factor mRNA in rat brain following

- electroconvulsive shock // *Exp. Neurol.* 1994. V. 127. № 1. P. 37–44.
34. Friedlander R.M., Gagliardini V., Rotello R.J., Yuan J. Functional role of interleukin 1 beta (*IL-1* beta) in *IL-1* beta-converting enzyme-mediated apoptosis // *J. Exp. Med.* 1996. V. 184. № 2. P. 717–724.
 35. Gahring L.C., White H.S., Skradski S.L. et al. Interleukin-1 alpha in the brain is induced by audiogenic seizure // *Neurobiol. Dis.* 1997. V. 3. № 4. P. 263–269.
 36. Gall C., Lauterborn J., Bundman M. et al. Seizures and the regulation of neurotrophic factor and neuropeptide gene expression in brain // *Epilepsy Res.* V. 4. № 1. Suppl. P. 225–245.
 37. Gall C., Murray K., Isackson P.J. Kainic acid-induced seizures stimulate increased expression of nerve growth factor *mRNA* in rat hippocampus // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1991. V. 9. № 1–2. P. 113–123.
 38. Gall C.M. Seizure-induced changes in neurotrophin expression: implications for epilepsy // *Exp. Neurol.* 1993. V. 124. № 1. P. 150–166.
 39. Gall C.M., Berschauer R., Isackson P.J. Seizures increase basic fibroblast growth factor *mRNA* in adult rat forebrain neurons and glia // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1994. V. 21. № 3–4. P. 190–205.
 40. Gall C.M., Isackson P.J. Limbic seizures increase neuronal production of messenger *RNA* for nerve growth factor // *Science.* 1989. V. 245. № 4919. P. 758–761.
 41. Gall C.M., Lauterborn J.C., Guthrie K.M., Stinis C.T. Seizures and the regulation of neurotrophic factor expression: associations with structural plasticity in epilepsy // *Adv. Neurol.* 1997. V. 72. № 1. P. 9–24.
 42. Garcia M.L., Garcia V.B., Isackson P.J., Windbank A.J. Long-term alterations in growth factor *mRNA* expression following seizures // *Neuroreport.* 1997. V. 8. № 6. P. 1445–1449.
 43. Gary D.S., Bruce-Keller A.J., Kindy M.S., Mattson M.P. Ischemic and excitotoxic brain injury is enhanced in mice lacking the p53 tumor necrosis factor receptor // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1998. V. 18. № 12. P. 1283–1287.
 44. Gendron R.L., Nestel F.P., Lapp W.S., Baines M.G. Expression of tumor necrosis factor alpha in the developing nervous system // *Int. J. Neurosci.* 1991. V. 60. № 1–2. P. 129–136.
 45. Giulian D., Vaca K., Corpuz M. Brain glia release factors with opposing actions upon neuronal survival // *J. Neurosci.* 1993. V. 13. № 1. P. 29–37.
 46. Giulian D., Woodward J., Young D.G. et al. Interleukin-1 injected into mammalian brain stimulates astrogliosis and neovascularization // *J. Neurosci.* 1988. V. 8. № 7. P. 2485–2490.
 47. Godlevsky L.S., Shandra A.A., Oleinik A.A. *TNF*-alpha in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum // *Pol. J. Pharmacol.* 2002. V. 54. № 6. P. 655–660.
 48. Gomez-Pinilla F., van der Wal E.A., Cotman C.W. Possible coordinated gene expressions for *FGF* receptor, *FGF-5*, and *FGF-2* following seizures // *Exp. Neurol.* 1995. V. 133. № 2. P. 164–174.
 49. Gregersen R., Lambertsen K., Finsen B. Microglia and macrophages are the major source of tumor necrosis factor in permanent middle cerebral artery occlusion in mice // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000. V. 20. № 1. P. 53–65.
 50. Guth L., Zhang Z., DiProspero N.A. et al. Spinal cord injury in the rat: treatment with bacterial lipopolysaccharide and indomethacin enhances cellular repair and locomotor function // *Exp. Neurol.* 1994. V. 126. № 1. P. 76–87.
 51. Gutierrez E.G., Banks W.A., Kastin A.J. Blood-borne interleukin-1 receptor antagonist crosses the blood-brain barrier // *J. Neuroimmunol.* 1994. V. 55. № 2. P. 153–160.
 52. Heyes M.P., Nowak T.S. Jr. Delayed increases in regional brain quinolinic acid follow transient ischemia in the gerbil // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1990. V. 10. № 5. P. 660–667.
 53. Holmin S., Mathiesen T. Intracerebral administration of interleukin-1 beta and induction of inflammation, apoptosis, and vasogenic edema // *J. Neurosurg.* 2000. V. 92. № 1. P. 108–120.
 54. Hu S., Peterson P.K., Chao C.C. Cytokine-mediated neuronal apoptosis // *Neurochem. Int.* 1997. V. 30. № 4–5. P. 427–431.
 55. Hughes P.E., Young D., Preston K.M. et al. Differential regulation by MK801 of immediate-early genes, brain-derived neurotrophic factor and *trk* receptor *mRNA* induced by a kindling after-discharge // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1998. V. 53. № 1–2. P. 138–151.
 56. Humpel C., Lippoldt A., Chadi G. et al. Fast and widespread increase of basic fibroblast growth factor messenger *RNA* and protein in the forebrain after kainate-induced seizures // *Neuroscience.* 1993. V. 57. № 4. P. 913–922.
 57. Humpel C., Wetmore C., Olson L. Regulation of brain-derived neurotrophic factor messenger *RNA* and protein at the cellular level in pentylene-tetrazol-induced epileptic seizures // *Neuroscience.* 1993. V. 53. № 4. P. 909–918.
 58. Isackson P.J., Huntsman M.M., Murray K.D., Gall C.M. *BDNF mRNA*-expression is increased in adult rat forebrain after limbic seizures: temporal patterns of induction distinct from *NGF* // *Neuron.* 1991. V. 6. № 6. P. 937–948.
 59. Jankowsky J.L., Patterson P.H. The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae // *Prog. Neurobiol.* 2001. V. 63. № 2. P. 125–149.
 60. Jiang Y., Woronicz J.D., Liu W., Goedel D.V. Prevention of constitutive *TNF* receptor 1 signaling by silencer of death domains // *Science.* 1999. V. 283. № 5401. P. 543–546.
 61. Katsuki H., Nakai S., Hirai Y. Interleukin-1 beta inhibits long-term potentiation in the *CA3* region of mouse hippocampal slices // *Eur. J. Pharmacol.* 1990. V. 181. № 3. P. 323–326.

62. Kokaia M., Ferenz I., Leanza G. et al. Immunolesioning of basal forebrain cholinergic neurons facilitates hippocampal kindling and perturbs neurotrophin messenger RNA-regulation // *Neuroscience*. 1996. V. 70. № 2. P. 313–327.
63. Kokaia Z., Kelly M.E., Elmer E. et al. Seizure-induced differential expression of messenger RNAs for neurotrophins and their receptors in genetically fast and slow kindling rats // *Neuroscience*. 1996. V. 75. № 1. P. 197–207.
64. Kokaia Z., Metsis M., Kokaia M. et al. Brain insults in rats induce increased expression of the BDNF gene through differential use of multiple promoters // *Eur. J. Neurosci*. 1994. V. 6. № 4. P. 587–596.
65. Koller H., Trimborn M., von Giesen H. et al. TNF alpha reduces glutamate induced intracellular Ca²⁺ increase in cultured cortical astrocytes // *Brain Res*. 2001. V. 893. № 1–2. P. 237–243.
66. Kordula T., Bugno M., Rydel R.E., Travis J. Mechanism of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha-dependent regulation of the alpha 1-antichymotrypsin gene in human astrocytes // *J. Neurosci*. 2000. V. 20. № 20. P. 7510–7516.
67. Lauterborn J.C., Isackson P.J., Gall C.M. Seizure-induced increases in NGF mRNA exhibit different time courses across forebrain regions and are biphasic in hippocampus // *Exp. Neurol*. 1994. V. 125. № 1. P. 22–40.
68. Liang F., Le L.D., Jones E.G. Reciprocal up- and down-regulation of BDNF mRNA in tetanus toxin-induced epileptic focus and inhibitory surround in cerebral cortex // *Cereb. Cortex*. 1998. V. 8. № 6. P. 481–491.
69. Liu Z., D'Amore P.A., Mikati M. et al. Neuroprotective effect of chronic infusion of basic fibroblast growth factor on seizure-associated hippocampal damage // *Brain Res*. 1993. V. 626. № 1–2. P. 335–338.
70. Loddick S., Rothwell N.J. Neuroprotective effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in focal cerebral ischaemia in the rat // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1996. V. 16. № 5. P. 932–940.
71. Loddick S.A., Rothwell N.J. Mechanisms of tumor necrosis factor alpha action of neurodegeneration: interaction with insulin-like growth factor-1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. V. 96. № 17. P. 9449–9451.
72. Lowenstein D.H., Seren M.S., Longo F.M. Prolonged increases in neurotrophic activity associated with kainate-induced hippocampal synaptic reorganization // *Neuroscience*. 1993. V. 56. № 3. P. 597–604.
73. Luo J., Lang J.A., Miller M.W. Transforming growth factor beta 1 regulates the expression of cyclooxygenase in cultured cortical astrocytes and neurons // *J. Neurochem*. 1998. V. 71. № 2. P. 526–534.
74. Lynch M.W., Rutecki P.A., Sutula T.P. The effects of seizures on the brain // *Curr. Opin. Neurol*. 1996. V. 9. № 2. P. 97–102.
75. Marcinkiewicz M., Nagao T., Day R. et al. Pilocarpine-induced seizures are accompanied by a transient elevation in the messenger RNA expression of the prohormone convertase PC1 in rat hippocampus: comparison with nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor expression // *Neuroscience*. 1997. V. 76. № 2. P. 425–439.
76. Mathern G.W., Babb T.L., Micevych P.E. et al. Granule cell mRNA levels for BDNF, NGF, and NT-3 correlate with neuron losses or supragranular mossy fiber sprouting in the chronically damaged and epileptic human hippocampus // *Mol. Chem. Neuropathol*. 1997. V. 30. № 1–2. P. 53–76.
77. McNamara J.O. Cellular and molecular basis of epilepsy // *J. Neurosci*. 1994. V. 14. № 6. P. 3413–3425.
78. Mehta V.K., Hao W., Brooks-Worrell B.M., Palmer J.P. Low-dose interleukin 1 and tumor necrosis factor individually stimulate insulin release but in combination cause suppression // *Eur. J. Endocrinol*. 1994. V. 130. № 2. P. 208–214.
79. Miller V.S., Zwiener R.J., Fielman B.A. Interferon-associated refractory status epilepticus // *Pediatrics*. 1994. V. 93. № 3. P. 511–512.
80. Minami M., Kuraishi Y., Satoh M. Effects of kainic acid on messenger RNA levels of IL-1 beta, IL-6, TNF alpha and LIF in the rat brain // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1991. V. 176. № 2. P. 593–598.
81. Minami M., Kuraishi Y., Yamaguchi T., Nakai S., Hirai Y., Satoh M. Convulsants induce interleukin-1 beta messenger RNA in rat brain // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1990. V. 171. № 2. P. 832–837.
82. Monje M.L., Toda H., Palmer T.D. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis // *Science*. 2003. V. 302. № 5651. P. 1760–1765.
83. Morgan T.E., Nichols N.R., Pasinetti G.M., Finch C.E. TGF-beta 1 mRNA increases in macrophage/microglial cells of the hippocampus in response to deafferentation and kainic acid-induced neurodegeneration // *Exp. Neurol*. 1993. V. 120. № 2. P. 291–301.
84. Morimoto K., Sato K., Sato S. et al. Time-dependent changes in neurotrophic factor mRNA expression after kindling and long-term potentiation in rats // *Brain Res. Bull*. 1998. V. 45. № 6. P. 599–605.
85. Morioka T., Kalehua A.N., Streit W.J. The microglial reaction in the rat dorsal hippocampus following transient forebrain ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1991. V. 11. № 6. P. 966–973.
86. Murray C.A., McGahon B., McBennett S., Lynch M.A. Interleukin-1 beta inhibits glutamate release in hippocampus of young, but not aged, rats // *Neurobiol. Aging*. 1997. V. 18. № 3. P. 343–348.
87. Murray K.D., Isackson P.J., Eskin T.A. et al. Altered mRNA expression for brain-derived neurotrophic factor and type II calcium/calmodulin-dependent protein kinase in the hippocampus of patients with intractable temporal lobe epilepsy // *J. Comp. Neurol*. 2000. V. 418. № 4. P. 411–422.
88. Natoli G., Costanzo A., Ianni A., Templeton D.J. Activation of SAPK/JNK by TNF-receptor 1 through a non-cytotoxic TRAF2-dependent pathway // *Science*. 1997. V. 275. № 5297. P. 200–203.
89. Neal H., Keane P.E. Electrically and chemically induced spindling and slow waves in the encephale isole

- rat: a possible role for dopamine in the regulation of electrocortical activity // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1980. V. 48. № 3. P. 318–326.
90. Nibuya M., Morinobu S., Duman R.S. Regulation of *BDNF* and *trkB* mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments // *J. Neurosci.* 1995. V. 15. № 11. P. 7539–7547.
 91. Nistico G., De Sarro G. Behavioral and electrocortical spectrum power effects after microinfusion of lymphokines in several areas of the rat brain // *Ann. NY Acad. Sci.* 1991. V. 621. № 1. P. 119–134.
 92. Panegyres P.K., Hughes J. The neuroprotective effects of the recombinant interleukin-1 receptor antagonist *rhIL-1ra* after excitotoxic stimulation with kainic acid and its relationship to the amyloid precursor protein gene // *J. Neurol. Sci.* 1998. V. 154. № 2. P. 123–132.
 93. Parent J.M., Lowenstein D.H. Mossy fiber reorganization in the epileptic hippocampus // *Curr. Opin. Neurol.* 1997. V. 10. № 2. P. 103–109.
 94. Park C., Sakamaki K., Tachibana O. et al. Expression of fas antigen in the normal mouse brain // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. V. 252. № 3. P. 623–628.
 95. Pavlovsky L., Seiffert E., Heinemann U. et al. Persistent BBB disruption may underlie alpha interferon-induced seizures // *Neurol.* 2005. V. 252. № 1. P. 42–46.
 96. Pearson V.L., Rothwell N.J., Toulmond S. Excitotoxic brain damage in the rat induces interleukin-1 beta protein in microglia and astrocytes: correlation with the progression of cell death // *Glia.* 1999. V. 25. № 4. P. 311–323.
 97. Peltola J., Hurme M., Miettinen A., Keranen T. Elevated levels of interleukin-6 may occur in cerebrospinal fluid from patients with recent epileptic seizures // *Epilepsy Res.* 1998. V. 31. № 2. P. 129–133.
 98. Plata-Salaman C.R., Ffernch-Mullen J.M. Interleukin-1 beta depresses calcium currents in CA1 hippocampal neurons at pathophysiological concentrations // *Brain Res Bull.* 1992. V. 29. № 2. P. 221–223.
 99. Plata-Salaman C.R., Ilyin S.E., Turrin N.P. et al. Kindling modulates the *IL-1* beta system, *TNF-alpha*, *TGF-beta*, and neuropeptide mRNAs in specific brain regions // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000. V. 75. № 2. P. 248–258.
 100. Prehn J.H., Miller R.J. Opposite effects of *TGF-beta* 1 on rapidly- and slowly-triggered excitotoxic injury // *Neuropharmacology.* 1996. V. 35. № 3. P. 249–256.
 101. Raivich G., Bohatschek M., Kloss C.U. et al. Neuroglial activation repertoire in the injured brain: graded response, molecular mechanisms and cues to physiological function // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1999. V. 30. № 1. P. 77–105.
 102. Riva M.A., Donati E., Tascetta F. Short- and long-term induction of basic fibroblast growth factor gene expression in rat central nervous system following kainate injection // *Neuroscience.* 1994. V. 59. № 1. P. 55–65.
 103. Riva M.A., Fumagalli F., Blom J.M. et al. Adrenalectomy reduces *FGF-1* and *FGF-2* gene expression in specific rat brain regions and differently affects their induction by seizures // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1995. V. 34. № 2. P. 190–196.
 104. Riva M.A., Gale K., Mocchetti I. Basic fibroblast growth factor mRNA increases in specific brain regions following convulsive seizures // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1992. V. 15. № 3–4. P. 311–318.
 105. Rocamora N., Palacios J.M., Mengod G. Limbic seizures induce a differential regulation of the expression of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3, in the rat hippocampus // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1992. V. 13. № 1–2. P. 27–33.
 106. Roe S.Y., McGowan E.M., Rothwell N.J. Evidence for the involvement of corticotrophin-releasing hormone in the pathogenesis of traumatic brain injury // *Eur. J. Neurosci.* 1998. V. 10. № 2. P. 553–559.
 107. Rothwell N.J. Sixteenth Gaddum Memorial Lecture December 1996. Neuroimmune interactions: the role of cytokines // *Br. J. Pharmacol.* 1997. V. 121. № 5. P. 841–857.
 108. Rudge J.S., Mather P.E., Pasnikowski E.M. et al. Endogenous *BDNF* protein is increased in adult rat hippocampus after a kainic acid induced excitotoxic insult but exogenous *BDNF* is not neuroprotective // *Exp. Neurol.* 1998. V. 149. № 2. P. 398–410.
 109. Saliba E., Henrot A. Inflammatory mediators and neonatal brain damage // *Biol. Neonate.* 2001. V. 79. № 3–4. P. 224–227.
 110. Sato K., Kashihara K., Morimoto K., Hayabara T. Regional increases in brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor mRNAs during amygdaloid kindling, but not in acidic and basist growth factor mRNAs // *Epilepsia.* 1996. V. 37. № 1. P. 6–14.
 111. Scherbel U., Raghupathi R., Nakamura M. et al. Differential acute and chronic responses of tumor necrosis factor-deficient mice to experimental brain injury // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. № 15. P. 8721–8726.
 112. Schlapbach R., Spanaus K.S., Malipiero U. et al. *TGF-beta* induces the expression of the *FLICE*-inhibitory protein and inhibits Fas-mediated apoptosis of microglia // *Eur. J. Immunol.* 2000. V. 30. № 12. P. 3680–3688.
 113. Schmidt D., Loscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms // *Epilepsia.* 2005. V. 46. № 6. P. 858–877.
 114. Schmidt-Kastner R., Humpel C., Wetmore C., Olson L. Cellular hybridization for *BDNF*, *trkB*, and *NGF* mRNAs and *BDNF*-immunoreactivity in rat forebrain after pilocarpine-induced status epilepticus // *Exp. Brain Res.* 1996. V. 107. № 3. P. 331–347.
 115. Scott L.J., Perry C.M. Interferon-alpha-2b plus ribavirin: a review of its use in the management of chronic hepatitis C // *Drugs.* 2002. V. 62. № 3. P. 507–556.
 116. Serou M.J., DeCoster M.A., Bazan N.G. Interleukin-1 beta activates expression of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in primary hippocampal neuronal culture: platelet-activating factor as a prefer-

- ential mediator of cyclooxygenase-2 expression // *J. Neurosci. Res.* 1999. V. 58. № 4. P. 593–598.
117. *Shakil A.O., Di Bisceglie A.M., Hoofnagle J.H.* Seizures during alpha interferon therapy // *J. Hepatol.* 1996. V. 24. № 1. P. 48–51.
 118. *Shandra A.A., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S.* The role of TNF-alpha in amygdala kindled rats // *Neurosci. Res.* 2002. V. 42. № 2. P. 147–153.
 119. *Sheng J.G., Boop F.A., Mrak R.E., Griffin W.S.* Increased neuronal beta-amyloid precursor protein expression in human temporal lobe epilepsy: association with interleukin-1 alpha immunoreactivity // *J. Neurochem.* 1994. V. 63. № 5. P. 1872–1879.
 120. *Simonato M., Molteni R., Bregola G., Muzzolini A. et al.* Different patterns of induction of *FGF-2*, *FGF-1* and *BDNF mRNAs* during kindling epileptogenesis in the rat // *Eur. J. Neurosci.* 1998. V. 10. № 3. P. 955–963.
 121. *Strijbos P.J., Rothwell N.J.* Interleukin-1 beta attenuates excitatory amino acid-induced neurodegeneration in vitro: involvement of nerve growth factor // *J. Neurosci.* 1995. V. 15. № 5. Pt 1. P. 3468–3474.
 122. *Stroemer R.P., Rothwell N.J.* Exacerbation of ischemic brain damage by localized striatal injection of interleukin-1 beta in the rat // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1998. V. 18. № 8. P. 833–839.
 123. *Takahashi M., Hayashi S., Kakita A. et al.* Patients with temporal lobe epilepsy show an increase in brain-derived neurotrophic factor protein and its correlation with neuropeptide Y // *Brain Res.* 1999. V. 818. № 2. P. 579–582.
 124. *Tamatani M., Che Y.H., Matsuzaki H. et al.* Tumor necrosis factor induces *Bcl-2* and *Bcl-x* expression through *NFKappaB* activation in primary hippocampal neurons // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. № 13. P. 8531–8538.
 125. *Thery C., Mallat M.* Influence of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha on the growth of microglial cells in primary cultures of mouse cerebral cortex: involvement of colony-stimulating factor 1 // *Neurosci. Lett.* 1993. V. 150. № 2. P. 195–199.
 126. *Troy C.M., Stefanic L., Prochiantz A. et al.* The contrasting roles of *ICE* family proteases and interleukin-1 beta in apoptosis induced by trophic factor withdrawal and by copper/zinc superoxide dismutase down-regulation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. V. 93. № 11. P. 5635–5640.
 127. *Turrin N.P., Rivest S.* Innate immune reaction in response to seizures: implications for the neuropathology associated with epilepsy // *Neurobiol. Dis.* 2004. V. 16. № 2. P. 321–334.
 128. *van Luijckelaar E.L.J.M., Coenen A.M.L., Shandra A. et al.* The role of interleukins in the seizures development // *Proc. XIVth Conf. Polish League Against Epilepsy.* Warsaw. 2000. P. 112–113.
 129. *van Luijckelaar G., Vychrestyuk S., Verbeek G. et al.* Cytokines and absence epilepsy // *The WAG/Rij model of absence epilepsy: The Nijmegen-Russian federation papers* / Ed. by van Luijckelaar G., Kuznersova G.D., Coenen A., Chepurinov S.A. / Nijmegen: Printpartners Ipskamp Nijmegen. 2004. P. 199–215.
 130. *Venters H.D., Dantzer R., Kelley K.W.* A new concept in neurodegeneration: TNFalpha is a silencer of survival signals // *Trends Neurosci.* 2000. V. 23. № 4. P. 175–180.
 131. *Venters H.D., Tang Q., Liu Q. et al.* A new mechanism of neurodegeneration: a proinflammatory cytokine inhibits receptor signaling by a survival peptide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. № 17. P. 9879–9884.
 132. *Vezzani A.* Inflammation and epilepsy // *Epilepsy Curr.* 2005. V. 5. № 1. P. 1–6.
 133. *Wang C.X., Nuttin B., Heremans H., Dom R., Gybels J.* Production of tumor necrosis factor in spinal cord following traumatic injury in rats // *J. Neuroimmunol.* 1996. V. 69. № 1–2. P. 151–156.
 134. *Wang C.X., Olschowka J.A., Wrathall J.R.* Increase of interleukin-1 beta mRNA and protein in the spinal cord following experimental traumatic injury in the rat // *Brain Res.* 1997. V. 759. № 2. P. 190–196.
 135. *Wang C.X., Shuaib A.* Involvement of inflammatory cytokines in central nervous system injury // *Prog. Neurobiol.* 2002. V. 67. № 2. P. 161–172.
 136. *Wang J., Bankiewicz K.S., Plunkett R.J., Oldfield E.H.* Intrastratial implantation of interleukin-1. Reduction of parkinsonism in rats by enhancing neuronal sprouting from residual dopaminergic neurons in the ventral tegmental area of the midbrain // *J. Neurosurg.* 1994. V. 80. № 3. P. 484–490.
 137. *Woiciechowsky C., Asadullah K., Nestler D. et al.* Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury // *Nat. Med.* 1998. V. 4. № 7. P. 808–813.
 138. *Woynarowski M., Socha J.* Seizures in children during interferon alpha therapy // *J. Hepatol.* 1997. V. 26. № 4. P. 956–957.
 139. *Yabuuchi K., Minami M., Katsumata S., Satoh M.* In situ hybridization study of interleukin-1 beta mRNA induced by kainic acid in the rat brain // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1993. V. 20. № 1–2. P. 153–161.
 140. *Yoshida K., Kakihana M., Chen L.S. et al.* Cytokine regulation of nerve growth factor-mediated cholinergic neurotrophic activity synthesized by astrocytes and fibroblasts // *J. Neurochem.* 1992. V. 59. № 3. P. 919–931.
 141. *Zafra F., Hengerer B., Leibrock J., Thoenen H., Lindholm D.* Activity dependent regulation of *BDNF* and *NGF mRNAs* in the rat hippocampus is mediated by non-NMDA glutamate receptors // *EMBO J.* 1990. V. 9. № 11. P. 3545–3550.
 142. *Zeise M.L., Madamba S., Siggins G.R.* Interleukin-1 beta increases synaptic inhibition in rat hippocampal pyramidal neurons in vitro // *Regul. Pept.* 1992. V. 39. № 1. P. 1–7.
 143. *Zhu Y., Ahlemeyer B., Bauerbach E., Kriegstein J.* TGF-beta1 inhibits caspase-3 activation and neuronal apoptosis in rat hippocampal cultures // *Neurochem. Int.* 2001. V. 38. № 3. P. 227–235.

Поступила в редакцию
04.08.2006 г.

Neurotropic Effects Cytokines and Trophic Factors**R. S. Vastyanov, A. A. Oleynik***Odessa State Medical University*

Cytokines and trophic factors (*TF*) are involved into the nervous system activity regulation that confirms by their secretion and receptors identification within nervous system. Cytokines and *TF* production increases tremendously in response to *CNS* alterations or other *CNS* pathologic events where they are modulated both alterative and protective effects. Authors observed the data of clinical and laboratory investigations concerning the cytokines and *TF*-neurotropic effects and also the original results dedicated to investigation of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1-beta influence on experimental seizure syndrome. The new data about cytokines and *TF*-neurotropic effects as well as their influence on the experimental seizure syndrome are reviewed. The clinical use of cytokines and *TF*-perspective is evaluated also.