

## УЧАСТИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АУДИОГЕННОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Сурина Н.М., Федотова И.Б., Полетаева И.И.

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Резюме.** Эпилепсия является гетерогенным заболеванием, что определяет актуальность исследования механизмов патогенеза различных ее типов, в том числе рефлекторной эпилепсии. Известно, что в основе лечения больных эпилепсией лежит фармакотерапия, однако, несмотря на значительные достижения последних лет и введение в клиническую практику ряда новых противоэпилептических препаратов, 20-30% больных остаются резистентными к используемой терапии. Актуальность создания новых противоэпилептических средств, в частности иммунных, и изучение профиля их действия обусловлено не только значимой долей случаев эпилепсии человека, не поддающихся терапии, но также и борьбой за качество жизни пациентов. Проводился анализ системы нейровоспаления у животных с разным генетически детерминированным уровнем предрасположенности к аудиогенной эпилепсии – крыс линии Крушинского–Молодкиной (тонические судороги максимальной интенсивности в ответ на действие звука) и контрольной линии «0» (несудорожный фенотип). Методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа измеряли содержание провоспалительных цитокинов в дорсальном стриатуме и стволе мозга у крыс этих генетических групп. Фоновые уровни IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  в дорсальном стриатуме крыс КМ были достоверно ниже, чем у крыс контрольной линии «0», тогда как в стволе мозга в «фоне» уровни данных метаболитов не различались. Через 4 ч после звуковой экспозиции уровень TNF $\alpha$  в дорсальном стриатуме крыс КМ был достоверно ниже, чем у крыс «0». У крыс КМ после действия звука и последовавших за этим тонических судорог уровень IL-1 $\beta$  и IL-6 в дорсальном стриатуме был достоверно выше фонового уровня. Содержание IL-2 у крыс линии КМ в фоне не детектировалось, тогда как после аудиогенных судорог его уровень составил 14,01 пг/мл. В стволе мозга крыс КМ уровни IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  после аудиогенных судорог были достоверно ниже, чем в фоне. У крыс линии «0» уровни цитокинов в дорсальном стриатуме после действия звука (не вызывающего у крыс данной группы аудиогенных судорог), не отличались от таковых в фоне, в то время как показатели уровня IL-1 $\beta$  в стволе мозга у них были достоверно ниже фонового уровня. Предполагается модулирующая роль исследуемых цитокинов в патогенезе аудиогенной эпилепсии и возможность применения противовоспалительных и иммунных препаратов для противосудорожной и антиэпилептической терапии.

**Ключевые слова:** аудиогенная эпилепсия, крысы линии Крушинского–Молодкиной, крысы линии «0», судороги, цитокины, воспаление, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF $\alpha$ , мультиплексный анализ

### Адрес для переписки:

Сурина Наталья Михайловна  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
университет имени М.В. Ломоносова»  
119234, Россия, Москва, Воробьевы горы, 1/12.  
Тел.: 8 (916) 674-45-86.  
E-mail: Opera\_ghost@inbox.ru

### Address for correspondence:

Natalia M. Surina  
Lomonosov Moscow State University  
1/12 Vorobyovy Gory  
Moscow  
119234 Russian Federation  
Phone: +7 (916) 674-45-86.  
E-mail: Opera\_ghost@inbox.ru

### Образец цитирования:

Н.М. Сурина, И.Б. Федотова, И.И. Полетаева  
«Участие провоспалительных цитокинов  
в патогенезе аудиогенной эпилепсии» // Российский  
иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 605-612.  
doi: 10.46235/1028-7221-16891-TIO

© Сурина Н.М. и соавт., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

N.M. Surina, I.B. Fedotova, I.I. Poletaeva “The involvement  
of proinflammatory cytokines in the pathogenesis of audiogenic  
epilepsy”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy  
Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 605-612.  
doi: 10.46235/1028-7221-16891-TIO

© Surina N.M. et al., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16891-TIO

# THE INVOLVEMENT OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF AUDIOGENIC EPILEPSY

Surina N.M., Fedotova I.B., Poletaeva I.I.

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Epilepsy is a heterogeneous disease, which determines the relevance of investigating the mechanisms of pathogenesis of its various types, including reflex epilepsy. Pharmacotherapy is common for the treatment of patients with epilepsy, however, despite the significant recent achievements, 20–30% of patients remain resistant to the ongoing treatment. The urgency of creating new antiepileptic drugs, in particular, immune ones is due not only to a significant proportion of pharmacoresistant cases, but also to the struggle for the quality of life of patients. The neuroinflammation system in animals with different genetically determined audiogenic epilepsy proneness was investigated. These genetic groups were Krushinsky–Molodkina rats (tonic seizures of maximum intensity in response to the action of sound) and “0” strain (control group, non-convulsive phenotype). The main proinflammatory cytokines levels in the dorsal striatum and brain stem in rats of these genetic groups were measured by multiplex immunofluorescence assay. Background levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF $\alpha$  in the dorsal striatum of KM rats were significantly lower than in the control “0” strain rats, whereas in the brain stem in the “background” levels of these metabolites did not differ. Four hours after the sound exposure, the TNF $\alpha$  level in the dorsal striatum of KM rats was significantly lower than in “0” rats. In KM rats, after the sound exposure and subsequent tonic seizures, the levels of IL-1 $\beta$  and IL-6 in the dorsal striatum were significantly higher than in the background. The IL-2 content was not detected in the background in KM rats, whereas after audiogenic seizures its level was 14.01 pg/ml. In the brain stem of KM rats, the levels of IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  after audiogenic seizures were significantly lower than in the background. In rats of the “0” strain, cytokine levels in the dorsal striatum after the sound exposure did not differ from those in the background, while IL-1 levels in their brain stem were significantly lower than the background state. Particular modulating role of the studied proinflammatory cytokines in the pathogenesis of audiogenic epilepsy is assumed, as well as certain possibility of anti-inflammatory and immune drugs application in anticonvulsant and antiepileptic therapy.

**Keywords:** audiogenic epilepsy, Krushinsky–Molodkina strain, “0” strain rats, seizures, cytokines, inflammation, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF $\alpha$ , multiplex assay

Исследование выполнено в рамках научного проекта государственного задания МГУ № 121032500080-8.

## Введение

Эпилепсия, по данным ВОЗ, затрагивает 0,8% населения Земли. Известно, что в основе лечения больных эпилепсией лежит фармакотерапия, однако 20–30% случаев этого заболевания относятся к фармакорезистентным. Моделирование судорожных состояний на животных перспективно для изучения особенностей формирования повышенной судорожной готовности мозга, которая имеет полигенную природу. К набору генетических элементов, у которых изменяется экспрессия при развитии судорог, в том числе и у животных с повышенной к ним предрасположенностью, относятся многие гены синтеза основных нейромедиаторов (в частности, ГАМК и глутамата), а также целый ряд генов, связанных с функцией ионных каналов мембраны нейрона. Существующие инвазивные методы индукции судорожных состояний (электросудорожные,

травматические и химические воздействия), несмотря на их относительную простоту, не дают характеристики особенностей ЦНС в целом. Они регистрируют только судорожные феномены *per se*. Преимуществами неинвазивных, генетических моделей эпилепсии являются, в частности, стабильность проявления «судорожного фенотипа» и возможность неоднократной индукции судорог. Формирование генерализованных эпилептиформных припадков активно анализируется на линиях грызунов с аудиогенной эпилепсией, АЭ (крысы, мыши, хомяки), судорожные припадки которых стабильны по характеру и охарактеризованы по многим особенностям метаболизма мозга. Их использование дает возможность анализа состояния мозга этих животных не только как результат экспрессии судорог (как в инвазивных моделях), но также и в «фоне», т. е. без развития припадков. Одной из таких информативных моделей является линия крыс Крушинского–Молодкиной (КМ) с высокой генетически детерминированной предрасположенностью к АЭ. С 1947 года линия поддерживается на Биологи-

ческом факультете МГУ имени Ломоносова (кафедра высшей нервной деятельности, лаборатории физиологии и генетики поведения) в режиме строгого инбридинга (более чем 40 поколений селекции) [11].

У больных эпилепсией, а также в экспериментах с индукцией судорог у животных (т. е. на лабораторных моделях) отмечен ряд аномалий иммунных клеток и экспрессии цитокинов [15]. Это означает, что иммунным процессам и ассоциированным с ними воспалительным реакциям принадлежит определенная роль в эпилептогенезе. В активации иммунной системы и в развитии воспалительных реакций важная роль принадлежит цитокинам – гетерогенной группе полипептидных соединений, влияющих также на периферическую и центральную нервную систему. Считается, что изменения продукции цитокинов TNF, IL-1 и IL-6, а также других метаболитов связаны с вызванными судорогами гибелью клеток [15]. Во время эпилептогенеза происходят изменения в экспрессии и ряде других воспалительных и нейротрофических факторов. Во многих исследованиях показано, что в cerebroспинальной жидкости при эпилепсии повышены уровни некоторых интерлейкинов. В частности, цитокины рассматривают как «вещества-медиаторы» спонтанных судорог у мышей [1]. В исследованиях эпилепсии наиболее часто анализируют содержание и экспрессию IL-1, IL-6 и TNF $\alpha$ . Уровни этих цитокинов изменяются при эпилепсии наиболее сильно, причем это показано для различных форм этого заболевания. Семейство интерлейкина-1 включает в себя 3 лиганда – IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-1 $\gamma$ . В ЦНС человека в отсутствие судорог цитокины IL-1 обнаруживают низкий уровень. Концентрация IL-1 $\beta$  понижена в плазме больных эпилепсией, и после судорог мало отличается от контроля [10].

Развитие судорог в экспериментах сопровождается быстрым нарастанием экспрессии мРНК IL-1 $\beta$  и белка IL-1 $\beta$  в коре, гипоталамусе и гипофизе. При моделировании хронической эпилепсии, когда судороги индуцированы каиновой кислотой, экспрессия IL-1 $\beta$  в коре и гиппокампе повышена. В ряде работ на моделях эпилепсии у грызунов описан проконвульсивный эффект IL-1 $\beta$  (например, при введении каиновой кислоты). У мышей-нокаутов по IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  или по IL-1 $\gamma$  заметных физиологических отклонений и нарушений развития не обнаруживается. В то же время введение IL-1 $\beta$  в гиппокамп усиливает и пролонгирует поведенческие и ЭЭГ-показатели судорог. Показано проэпилептическое действие высоких доз IL-1 $\beta$ , тогда как его низкие дозы обладают антиэпилептическим действием [13]. У крыс линии GAERS (модель височно-лобной

эпилепсии) IL-1 $\beta$  участвует в развитии «лимбических» судорог. У крыс этой линии проявление ЭЭГ комплексов «пик-волна» связывают с продукцией IL-1 $\beta$  реактивными астроцитами в соматосенсорной коре [9].

IL-2 является одним из важнейших цитокинов, обеспечивающих иммунорегуляцию, обеспечивая активацию Т-лимфоцитов при запуске иммунного ответа. Известно, что прямое внутривенное введение IL-2 мышам линии DBA/2 приводило к аудиогенным и хемоиндуцированным судорогам. Однако у больных эпилепсией уровни IL-2 в плазме и cerebroспинальной жидкости во время острой стадии болезни изменены не были [7].

Показано также, что процессы генерации судорог связаны с экспрессией TNF $\alpha$ . Его содержание в разных отделах переднего мозга увеличивается после «киндинга» (процесса провокации миоклонических судорог), вызванного электрической стимуляцией миндалины, а также при развитии status epilepticus. Введение в мозг TNF $\alpha$  ослабляло судороги у мышей, а выключение его рецепторов – усиливало [1]. «Двойственная» природа действия этого фактора в эпилептогенезе требует дальнейшего более подробного анализа.

Нейровоспаление довольно редко изучалось на экспериментальных моделях эпилепсии. В частности, показано, что у мышей-нокаутов по гену интерлейкина-6 (IL-6 $^{-/-}$ ) порог генерации судорог при максимальном электрошоке не отличается от мышей «дикого» типа, но при этом у нокаутов обнаруживаются аудиогенные судороги [3]. Более подробный анализ влияния этого фактора проводился *in vitro*, и было показано, что IL-6 может в значительной степени нивелировать эксайтотоксичность, опосредованную глутамат – и NMDA-рецепторами. У мышей IL-6 $^{-/-}$  были достоверно повышены уровни аспартата в стволе и гиппокампе и понижены – в промежуточном мозге. Уровни глутамата были достоверно снижены, а уровни ГАМК снижены в мозжечке, промежуточном мозге и гиппокампе. Предполагается, что множественные различия в уровне нейроактивных аминокислот у мышей с этим КО могут быть причиной развития предрасположенности к АЭ. У предрасположенных к АЭ крыс линии WAR (выведенной, как и линия KM из аутбредной линии Wistar, см. Garcia-Cairasco [5] в гиппокампе, нижнем двухолмии, стриатуме и коре уровни всех цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ) и BDNF в коре были повышены через 4 часа после звуковой стимуляции, в стриатуме при этом были повышены уровни IL-6 и TNF $\alpha$ , а уровень TNF $\alpha$  был повышен и в нижнем двухолмии [4].

Одновременно со свидетельствами участия системы нейровоспаления в эпилептогенезе появляются данные о влиянии дексаметазона (синтетический глюкокортикостероид) на генерацию судорог. Дексаметазон обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, в частности снижает активацию Т-хелперов и подавляет выработку провоспалительных цитокинов, в частности TNF, IL-1, IL-2 и других. Есть данные о терапевтическом эффекте дексаметазона в отношении больных рефрактерной формой эпилепсии. Так, введение дексаметазона вместе со стандартными противосудорожными препаратами приводило к прекращению судорог [12]. У крыс линии КМ длительное применение дексаметазона приводило к снижению интенсивности судорожных эпилептиформных припадков в ответ на звук. Однако необходимо отметить, что противосудорожный эффект хронического введения дексаметазона сопровождался гибелью части крыс КМ опытной группы, в то время как у крыс линии «0» гибели не зарегистрировано [14]. Эти и вышеприведенные данные свидетельствуют о перспективности анализа системы нейровоспаления у животных с разным уровнем предрасположенности к АЭ.

## Материалы и методы

### 1. Экспериментальные животные

Животные содержались в стандартных условиях по 6 крыс в каждой пластиковой клетке (46 × 30 × 16 см) со свободным доступом к корму и воде, а также естественным режимом «день-ночь». В качестве модели эпилепсии использовались крысы линии КМ (n = 20, самцы, возраст 4 мес.), контрольной группой – крысы линии «0» аналогичного возраста (n = 18). Крысы линии КМ характеризуются максимальной интенсивностью аудиогенных судорог (тонические судороги, балл «4»). Крысы линии «0» характеризуются отсутствием аудиогенных судорог в ответ на звуковые раздражители. Крысы опытной и контрольной группы были разделены на две подгруппы. В подгруппе 1 забор биоматериала для исследования проводился без звукового воздействия. В подгруппе 2 забор биоматериала осуществлялся через 4 часа после звукового воздействия.

Эксперименты проводились в соответствии с биоэтическими нормами, (заключение Комиссии по биоэтике МГУ имени М.В. Ломоносова от 12.03.2014).

### 2. Процедура тестирования АЭ

Тестирование животных проводится в частично звукоизолированной пластиковой камере, в которую подается звуковой сигнал интенсивностью 120 дБ, при этом вручную фиксируется латентный период начала припадков, его интен-

сивность, время наступления различных стадий и время «выхода из припадков». Для количественной оценки интенсивности припадков АЭ в лаборатории используется следующая пятибалльная шкала: «0» – отсутствие реакции в течение 90 действия звука; «1» – двигательное возбуждение, характеризующееся беспорядочным бегом и высокими прыжками; «2» – падение на брюшко и клонические судороги, «3» – падение на бок с резко выраженными клоническими судорогами конечностей, «4» – тонические судороги всей мускулатуры (полная «4») или только передних конечностей (4-) с дальнейшей экстензией конечностей и приостановкой дыхания.

### 3. Мультиплексный анализ

В качестве исследуемого биологического материала использовались ткани структур головного мозга, получаемые после эвтаназии животных. Из головного мозга животных выделяли дорсальный стриатум и ствол мозга (образцы хранились при температуре -80 °С). Гомогенизация проводилась в стеклянных гомогенизаторах, экстракционный раствор содержал 0,01 М фосфатно-солевого буфера, коктейль ингибиторов протеаз (Roche Diagnostics GmbH, Германия), 0,05% Tween 20. Экстракционный раствор добавляли к тканям из расчета 500 мкл на 100 мг ткани. Гомогенат тканей центрифугировали (3000 г, 10 мин, 4 °С) и собирали супернатанты. Концентрацию цитокинов определяли с помощью мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа согласно протоколу производителя (MILLIPLEX map Kit, Millipore Corporation, США). Результаты анализа оценивались на мультиплексном анализаторе Bio-Rad MAGPIX (Bio-Rad, США).

### Статистический анализ

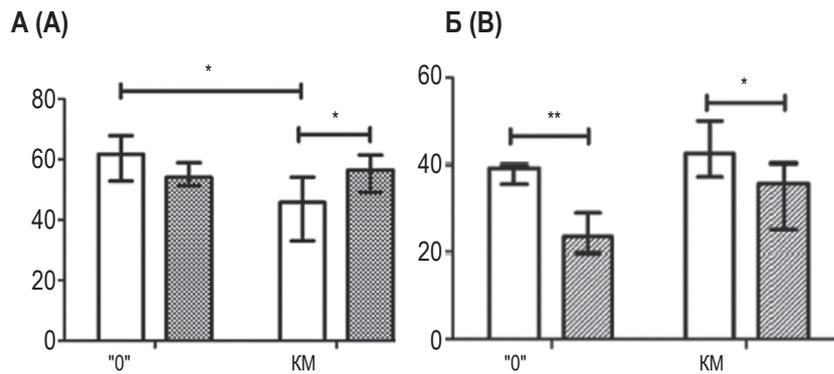
Использовалось программное обеспечение GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, США). Сравнение показателей проводилось с использованием критерия Краскела–Уоллиса с апостериорным критерием Данна.

## Результаты и обсуждение

В нашем исследовании мы оценивали концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 и TNF $\alpha$  в стволе мозга и стриатуме животных исследуемых групп. Концентрация IL-1 $\alpha$  не была обнаружена в исследуемых образцах, вероятно, его концентрация была ниже уровня детекции используемого набора.

### Межлинейные различия продукции цитокинов у крыс линий КМ и «0» в условиях «фона»

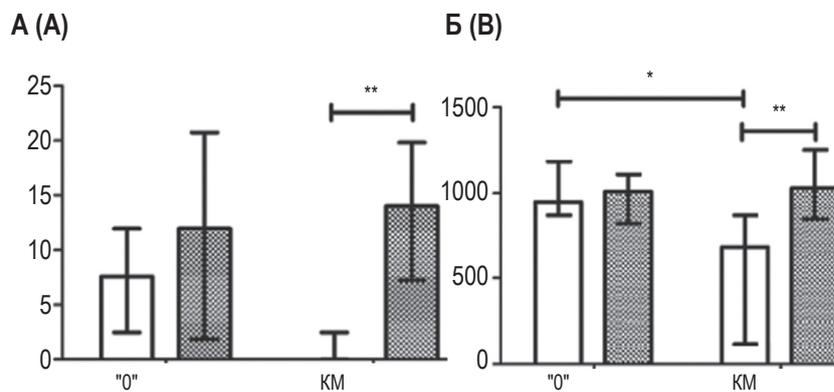
На первом этапе работы была проведена оценка уровней исследуемых цитокинов у экспериментальных животных без звукового воздействия. В дорсальном стриатуме содержание цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  было достовер-



**Рисунок 1.** Концентрации IL-1 $\beta$  в тканях головного мозга крыс линий KM и «0»: А – дорсальный стриатум, Б – ствол мозга

**Примечание.** Концентрации цитокинов в пг/мл представлены в виде Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ). Фоновое состояние (белые столбцы) и через 4 ч после звукового воздействия (серые столбцы), различия статистически достоверны \* –  $p < 0,05$  и \*\* –  $p < 0,01$ .

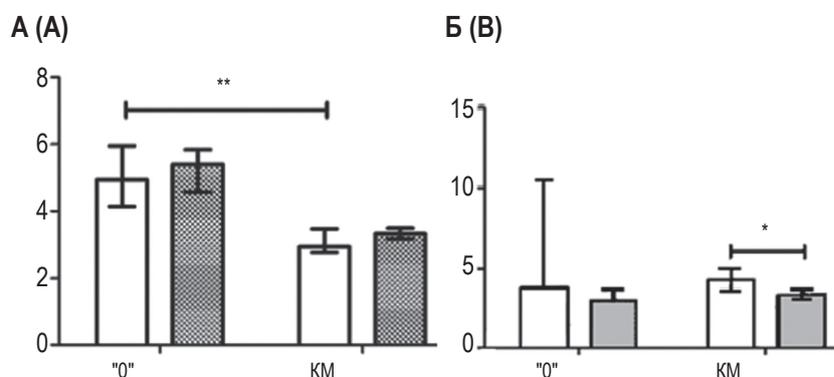
Figure 1. IL-1 $\beta$  concentrations in the brain tissues of the KM and "0" strain rats: A, dorsal striatum; B, brain stem  
Note. Cytokine concentrations in pg/ml are presented as Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ). Background state (white columns) and 4 hours after sound exposure (gray columns). \*, \*\*, significant difference,  $p < 0.05$  and  $0.01$ , respectively.



**Рисунок 2.** Концентрации цитокинов в дорсальном стриатуме крыс линий KM и «0»: А – IL-2 и Б – IL-6

**Примечание.** См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Dorsal striatum IL-2 (A) and IL-6 (B) concentrations in rats of KM and "0" strain  
Note. As for Figure 1.



**Рисунок 3.** Концентрации TNF $\alpha$  в тканях головного мозга крыс линий KM и «0»: А – дорсальный стриатум, Б – ствол мозга

**Примечание.** См. примечание к рисунку 1.

Figure 3. Dorsal striatum (A) and brain stem (B) TNF $\alpha$  concentrations in rats of KM and "0" strain  
Note. As for Figure 1.

но ниже у крыс линии КМ по сравнению с линией «0» (рис. 1А, рис. 2Б и рис. 3А). Высокая вариабельность показателей концентрации IL-2, как для состояния мозга до, так и после звуковой экспозиции в тканях дорсального стриатума крыс линии «0» может быть причиной отсутствия детекции достоверных различий между исследуемыми генетическими группами. Более высокая концентрация IL-6 и TNF $\alpha$  в стриатуме у крыс линии «0» характерна для фонового состояния животных. В тканях ствола мозга мы не обнаружили различий в уровне содержания исследуемых цитокинов между животными разных линий. Данные по концентрации IL-2 и IL-6 в стволе мозга не представлены (концентрации были ниже порога детекции).

#### **Изменения содержания цитокинов в структурах мозга крыс КМ и «0» после аудиогенной экспозиции**

После действия звука (вызвавшего аудиогенные судороги) у крыс линии КМ концентрации IL-1 $\beta$  и IL-6 в дорсальном стриатуме были выше, чем до звукового воздействия (рис. 1А, Б). При этом в стволе мозга происходило снижение уровня IL-1 $\beta$  после судорог АЭ как у крыс КМ, так и у крыс линии «0» (рис. 1Б).

Уровень IL-2 у крыс КМ до аудиогенного воздействия был ниже порога детекции, в то время как после судорог значительно повышался — вплоть до 14,01 пг/мл. В ткани стриатума уровень IL-2 крыс линии «0» имел тенденцию к повышению ( $p < 0,1$ ) после аудиогенного воздействия (рис. 2А). Также у крыс линии «0» после действия звука детектируется понижение уровня IL-1 $\beta$  в стволе мозга (рис. 1Б), что аналогично показателю у КМ. У крыс линии КМ в стволе мозга после аудиогенных судорог регистрировался пониженный (на 23,44%) уровень TNF $\alpha$  (рис. 3Б).

Полученные в нашем исследовании данные сходны с существующими научными данными. Так, в спинномозговой жидкости больных эпилепсией, а также в ткани мозга у больных разными формами эпилепсии присутствует изменение цитокинового профиля, в частности отклонение IL-1 $\beta$  и его растворимого рецептора IL-1RI. Кроме того известно, что тонико-клонические судороги у человека сопровождаются увеличением продукции NGF, IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  [10]. Далее, на мышинной модели спонтанных судорог цитокины рассматриваются как возможные медиаторы при развитии припадков. Наиболее часто рассматриваемыми цитокинами при эпилепсии являются IL-1, IL-6 и TNF $\alpha$ . Показано, что уровни этих цитокинов меняются в зависимости от типа судорог, индуцируемых у лабораторных животных [2]. IL-2 также рассматривается как возможный индуктор судорожной активности. Так, ведение IL-2 в мозговые желудочки мышам DBA/2 инду-

цировало аудиогенные и фармакологически вызванные судороги.

IL-6 является одним из ключевых провоспалительных цитокинов и обладает множественными эффектами, он вовлечен и в воспалительные реакции в центральной нервной системе. В литературе показано непосредственное участие IL-6 в процессе возникновения судорог.

С одной стороны, воспалительный процесс может запускать судорожную активность, например, при лихорадке, также и судороги сами по себе могут вызвать в головном мозге воспалительный процесс. Известный иммуносупрессор синтетический глюкокортикоид дексаметазон дает положительный терапевтический эффект у больных с рефлекторной формой эпилепсии. Показано, что его добавление к стандартной противосудорожной терапии способствует прекращению судорог. В экспериментах на крысах КМ хроническое введение дексаметазона вдвое снижало интенсивность аудиогенной эпилепсии, увеличивало латентный период судорог и переводило большую часть реакций в двухволновые. Появление тормозной «паузы» чаще всего указывает на снижение интенсивности судорог [14].

Детектируемые уровни IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  могут обнаруживаться и в норме тканях мозга, при этом они влияют на развитие судорог при эпилепсии. Настоящая работа показывает, что у крыс линии КМ в дорсальном стриатуме уровень IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  был ниже, чем у крыс линии «0». Можно предположить, что эти цитокины модулируют проявление судорог, но не вызывают судороги сами по себе. Учитывая, что генетический фон крыс линии «0» частично сходен с таковым в линии КМ, сниженные уровни провоспалительных цитокинов у крыс КМ в сравнении с не предрасположенными к судорогам крысами, следует исследовать более подробно.

Определяемые уровни IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  присутствуют в тканях головного мозга в норме, и они определенно влияют на эпилептогенез. Значимые отличия уровней IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  в дорсальном стриатуме крыс линии КМ (пониженные в сравнении с линией контроля «0») могут свидетельствовать о том, что эти цитокины модулируют проявление судорог, не вызывая их непосредственно.

Уровни исследуемых цитокинов в дорсальном стриатуме, согласно нашим данным, аналогичны таковым в стволе мозга, однако, участие структур дорсального стриатума в АЭ недостаточно изучено. Изменение профиля цитокинов в стриатуме может свидетельствовать о возможной регуляторной роли этой структуры в реализации припадков рефлекторной эпилепсии. Таким образом, наша работа дает определенное подтверждение

вовлеченности структур дорсального стриатума в патогенез аудиогенных судорог. Полученные данные показывают, что развитие припадка АЭ у крыс линии КМ сопровождалось гиперпродукцией IL-1 $\beta$  и IL-6 в данной структуре мозга. Уровни IL-6 и IL-1 $\beta$  в стриатуме у крыс линии «0» (после действия звука в отсутствие АЭ) не отличались от значений у животных этой линии до припадка. Можно предположить, что развитие аудиогенного припадка может вовлекать клетки глии, часть из которых может рассматриваться как клетки врожденного иммунитета и активные продуценты провоспалительных цитокинов, в том числе исследуемых в настоящей работе. Нервно-глиальные взаимодействия в настоящее время изучены недостаточно, однако существуют данные, позволяющие говорить о возможности активации клеток глии за счет передачи нервного импульса. Интересным для нас также является, то, что уровень IL-1 $\beta$  в стволе мозга у крыс линии «0» после звукового воздействия был ниже, чем до воздействия, как и у крыс линии КМ, это может говорить о латентном воздействии звука на уровни провоспалительных цитокинов в тканях мозга. Также это может выявлять скрытую предрасположенность к АЭ, которая действительно существует, так как известно, что введение низких дозы коразола позволяют индуцировать АЭ даже таких животных [6]. Еще одним важным результатом нашей работы можно считать выявление участия TNF $\alpha$  в развитии судорог АЭ, поскольку вовлеченность данного провоспалительного цитокина не описана ранее и впервые выявлена в данной работе.

## Заключение

Роль нейровоспаления в развитии судорожных состояний хотя и неоспорима, однако механизмы, лежащие в основе взаимодействия между нервной системой и клетками глии, обладающими иммунными функциями, требуют дальнейшего изучения. Полученные в данной работе данные позволяют дополнить информацию о существующих лабораторных моделях эпилепсии, а также их особенностях на биохимическом уровне. Большинство современных противоэпилептических и противосудорожных препаратов имеют мишенью разные звенья нейротрансмиттерных систем мозга (ГАМК-, глутаматергические, моноаминергические и др.). В то же время существуют множественные клинические и экспериментальные свидетельства участия в развитии судорог разного генеза про- и противовоспалительных систем мозга, однако эти данные мало используются в нейрофармакологии. Линия КМ является известной моделью с высокой предрасположенностью к АЭ, а животные линии «0», по сути, являются контрольной группой к ним, т. е. генетически близкими животными без предрасположенности к эпилепсии, таким образом, можно использовать эти линии в качестве экспериментальной модели для изучения нейровоспаления. Полученные данные расширят представления о возможности применения противовоспалительных и иммунных препаратов для противосудорожной терапии и позволят оценить возможные побочные эффекты их возможного применения при терапии судорог.

## Список литературы / References

1. Balosso S., Ravizza T., Perego C., Peschon J., Campbell I.L., de Simoni M.G., Vezzani A. Tumor necrosis factor-alpha inhibits seizures in mice via p75 receptors. *Ann. Neurol.*, 2005, Vol. 57, pp. 804-812.
2. Benczik, M., Gaffen, S.L. The interleukin IL-2 family cytokines: survival and proliferation signaling pathways in T lymphocytes. *Immunol. Invest.*, 2004, Vol. 33, pp. 109-142.
3. de Luca G., di Giorgio R.M., Macaione S., Calpona P.R., Costantino S., di Paola E.D., de Sarro A., Ciliberto G., de Sarro G. Susceptibility to audiogenic seizure and neurotransmitter amino acid levels in different brain areas of IL-6-deficient mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2004, Vol. 78, pp. 75-81.
4. de Souza Bernardino T.C., Teixeira A.L., Miranda A.S., Guidine P.M., Rezende G., Doretto M.C., Castro G.P., Drummond L., Dutra Moraes M.F., Lopes Tito P.A., Pinheiro de Oliveira A.C., Reis H.J. Wistar Audiogenic Rats (WAR) exhibit altered levels of cytokines and brain derived neurotrophic factor following audiogenic seizures. *Neurosci. Lett.*, 2015, Vol. 597, pp. 154-158.
5. Garcia-Cairasco N., Umeoka E.H.L., Cortes de Oliveira J.A. The Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain and its contributions to epileptology and related comorbidities: History and perspectives. *Epilepsy Behav.*, 2017, Vol. 71, pp. 250-273.
6. Fedotova I.B., Surina N.M., Nikolaev G.M., Poletaeva I.I. Subthreshold corazol doses induced generalized seizures in audiogenic seizure-prone rats. *Intern. J. Neurol. Brain Disord.*, 2016, Vol. 3, pp. 1-6.
7. Ichiyama T., Suenaga N., Kajimoto M., Tohyama J., Isumi H., Kubota M., Mori M., Furukawa S. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain. Dev.*, 2008, Vol. 30, no. 1, pp. 47-52.

8. Lehtimäki K.A., Keränen T., Palmio J., Mäkinen R., Hurme M., Honkaniemi J., Peltola J. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. *Acta Neurol. Scand.*, 2007, Vol. 116, no. 4, pp. 226-230.
9. Onat F. Astrocytes and absence epilepsy. *Br. J. Pharmacol.*, 2013, Vol. 168, no. 5, pp. 1086-1087.
10. Peltola J., Palmio J., Korhonen L., Suhonen J., Miettinen A., Hurme M., Lindholm D., Keränen T. Interleukin-6 and Interleukin-1 receptor antagonist in cerebrospinal fluid from patients with recent tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res.*, 2000, Vol. 41, pp. 205-211.
11. Poletaeva I.I., Surina N.M., Kostina Z.A., Perepelkina O.V., Fedotova I.B. The Krushinsky-Molodkina rat strain: The study of audiogenic epilepsy for 65 years. Review Article *Epilepsy Behav.*, 2017, Vol. 71, Pt B, pp. 130-141.
12. Ramos A.B., Cruz R.A., Villemarette-Pittman N.R., Olejniczak P.W., Mader J.E.C (2019) Dexamethasone as Abortive Treatment for Refractory Seizures or Status Epilepticus in the Inpatient Setting. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.*, 2019, Vol. 7, 2324709619848816. doi: 10.1177/2324709619848816.
13. Sayyah M., Beheshti S., Shokrgozar M.A., Eslami-far A., Deljoo Z., Khabiri A.R., Rohani A.H. Antiepileptogenic and anticonvulsant activity of interleukin-1 beta in amygdala-kindled rats. *Exp. Neurol.*, 2005, Vol. 191, no. 1, pp. 145-153.
14. Surina N.M., Fedotova I.B., Poletaeva I.I. The Effects of acute and chronic infusions of dexamethasone on audiogenic seizures and catalepsy in rats of krushinsky-molodkina and "0" strains. *J. Evol. Biochem. Physiol.*, 2022, Vol. 58, pp. 1110-1118.
15. Vezzani A., Balosso S., Aronica E., Ravizza T. Basic mechanisms of status epilepticus due to infection and inflammation. *Epilepsia*, 2009, Vol. 50, Suppl. 12, pp. 56-57.

---

**Авторы:**

**Сурина Н.М.** — к.б.н., старший научный сотрудник, биологический факультет, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Федотова И.Б.** — к.б.н., ведущий научный сотрудник, биологический факультет, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Поletaева И.И.** — д.б.н., ведущий научный сотрудник, биологический факультет, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

---

**Authors:**

**Surina N.M.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Biology Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

**Fedotova I.B.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Biology Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

**Poletaeva I.I.**, PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Biology Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 02.04.2024

Отправлена на доработку 04.04.2024

Принята к печати 22.04.2024

---

Received 02.04.2024

Revision received 04.04.2024

Accepted 22.04.2024