

## РОЛЬ НЕЙРОИММУННЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ЭПИЛЕПСИИ

Ёдгоров Жасурбек Жураевич

*Бухарский государственный медицинский институт*

**Резюме:** В результате проведенного данного исследования уровня цитокинов в плазме крови у обследованных больных было выявлено, что медиана провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-8 в общей группе страдающих эпилепсией существенно превышала соответствующие показатели обследованных здоровых лиц. Так, медиана концентрации IL-1 $\beta$  в плазме крови у больных эпилепсии, составила  $316,5 \pm 14,0$  пг/мл, а в группе здоровых доноров –  $0,36 \pm 0,01$  пг/мл. Уровень концентрации IL-8 в плазме крови у больных эпилепсией составил  $157,1 \pm 99,4$  пг/мл, а у здоровых лиц –  $0,94 \pm 0,2$  пг/мл.

**Ключевые слова.** Фармакорезистентных эпилепсии, цитокин, C-реактивный белок.

### Введение

Согласно последним исследованиям, иммунологические нарушения могут стать важным компонентом целостной теории возникновения эпилепсии. Не случайно одно из научных направлений связано с изучением ряда нейрофизиологических и иммунологических механизмов при фармакорезистентных формах эпилепсии [1,2]. За последние десятилетия получены многочисленные экспериментальные и клинические данные, сделавшими правомочным вопрос о рассмотрении воспалительной теории эпилептогенеза. Считается, что хронизации воспалительного процесса при эпилепсии способствует активация микроглии и астроглиоз, сопровождающиеся повреждением нейронов [3,4]. Основным постулатом такого рода работ является положение о том, что в основе воспаления в ЦНС лежит повреждение ГЭБ. Это вызывает целый каскад иммунозависимых реакций, приводящих как к индукции эпилептического синдрома, так и к его прогрессированию [5,6]. В этом случае наибольшую роль играют такие воспалительные факторы и иммунологические посредники, как TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли альфа), интерлейкин-1 бета (IL-1 $\beta$ ) и интерлейкин-8 (IL-8). Особое внимание уделяется цитокинам, главным образом потому, что они являются природными про- и антиконвульсантами [7,8,9].

**Материалы и методы.** Исследования проводились в Бухарском областном диспансере психоневрологических заболеваний и в частной диагностической клинике "Эндомед", расположенной в городе Бухара. В исследовании приняли участие 90 объектов исследования, 50 из которых были пациентами с фармакорезистентной эпилепсией, 20 пациентами с контролируемой эпилепсией и 20 здоровыми донорами. Кровь для исследования брали у пациентов из локтевой вены утром натощак. Оценка уровней цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 (интерлейкин-10), TNF $\alpha$ ,

рецепторного антогониста IL-1 (RaIL-1), растворимого рецептора IL-2 (sIL-2R), BDNF, белка S-100, С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови производилась методом твердофазного иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Одним из наиболее чувствительных маркеров воспаления в организме является острофазный белок СРБ. У больных эпилепсией изучалась концентрация маркеров системного воспалительного ответа СРБ – представителя семейства белков острофазового ответа (acute-phase response proteins), синтез которого в печени индуцируется интерлейкином-6, и альбуминов, имеющих наибольшее значение в клинической практике. Кроме того, исследовалось содержание белка S100b, который проявляет свойства цитокинов, взаимодействуют с RAGE-рецепторами, которые экспрессируются нейронами, микроглией, астроцитами, клетками сосудистой стенки, участвует в контроле синаптической пластичности и модуляции активности нейронов. Результаты исследования содержания СРБ, альбуминов и белка S100b в плазме крови представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Содержание СРБ, альбуминов и белка S100b в плазме крови больных с ФРЭ, контролируемой эпилепсии (КЭ) и здоровых доноров (ЗД)

	Альбумины, Г/л	СРБ, Мг/л	S100b, пг/мл
ЗД (1)	43,27±3,99	1,37±0,74	0,5±0,03
КЭ (2)	45,82±5,02	2,89±0,58	5,84±1,42
ФРЭ (3)	46,52±2,3* <sup>1-3</sup>	6,33±1,20** <sup>1-</sup> 3, * <sup>1-2</sup>	8,92±2,31** <sup>1-3</sup> , * <sup>1-2</sup>

Примечание: \* – p(t) < 0,05; \*\* – p(t) < 0,01

В общей группе больных эпилепсией концентрация СРБ была выше показателей “средней нормы” (1,37±0,74) и составила 5,79±0,58 мг/л при диапазоне нормальных значений от 0 до 5 мг/л. В группе больных с контролируемым течением заболевания уровень СРБ составил 2,89±0,58 мг/л. В группе больных с резистентной эпилепсией значения СРБ были в диапазоне 6,33±1,20 мг/л. То есть уровень СРБ был существенно выше в группе больных с ФРЭ.

Результаты исследования уровня про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови и ЦСЖ (цереброспинальной жидкости) у больных эпилепсией и относительно здоровых доноров представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Цитокины в плазме крови и ЦСЖ у здоровых лиц и больных эпилепсией

Цитокины (пг/мл)	Здоровые доноры Me (min- max)	Больные эпилепсией Me (min-max)	p (U)
В плазме крови			
IL-1β	0,36 (0-2,1)	316,5 (172-399)	< 0,01
RAIL-1	420 (300-500)	38 (0-185)	< 0,01

IL-2	0 (0–7)	0 (0–4)	–
sIL-2R	825 (300–1660)	612 (178–1477)	< <b>0,05</b>
TNF $\alpha$	0,5 (0–2,5)	14 (2–60)	< <b>0,01</b>
IL-6	0 (0–0,1)	0 (0–0)	-
IL-8	0,94 (0–2,4)	157 (0–372)	< <b>0,01</b>
IL-10	0 (0–9)	0 (0–19)	–
В цереброспинальной жидкости			
IL-1 $\beta$	н.д.	77,1 $\pm$ 17,3	–
RaIL-1	н.д.	0	–
IL-8	н.д.	6,4 $\pm$ 2,5	–

Примечание: н.д. – нет данных; p – уровень статистической значимости, U-критерий Манна-Уитни.

В результате проведенного исследования уровня цитокинов в плазме крови было установлено, что медиана провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-8 у больных эпилепсией существенно превышала показатели здоровых лиц. Медиана концентрации IL-1 $\beta$  в плазме крови в группе больных эпилепсии составила 316,5 $\pm$ 14,0 пг/мл, в группе здоровых доноров – 0,36 $\pm$ 0,01 пг/мл (p (U) < 0,01). Уровень концентрации IL-8 в плазме крови в группе больных эпилепсией составил 157,1 $\pm$ 99,4 пг/мл, в группе здоровых доноров – 0,94 $\pm$ 0,2 пг/мл (p (U) < 0,05). В ликворе так же выявлено статистически значимое повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-8, медиана концентрации которых составила 77,1 $\pm$ 17,3 пг/мл и 6,4 $\pm$ 2,5 пг/мл соответственно. Однако, средние значения концентрации противовоспалительного рецепторного антагониста RaIL-1 у больных эпилепсией была существенно ниже в плазме крови и не определялась (то есть, была ниже 10 пг/мл, величины, характеризующей чувствительность используемых ИФА тест-систем) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов. При этом медиана концентрации RaIL-1 (420 $\pm$ 116 пг/мл) в плазме крови в группе здоровых доноров была существенно выше, чем в плазме крови больных эпилепсией (38 $\pm$ 13 пг/мл) (p (U) < 0,01).

Проведенное исследование показало, что у больных эпилепсией имеется существенное нарушение профиля цитокинов в плазме крови: повышены уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-8 и TNF $\alpha$ ) и снижена концентрация противовоспалительного цитокина RaIL-1. Наличие повышенного уровня цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-8 в ЦСЖ у больных эпилепсией свидетельствует о нарушении ГЭБ и существовании системного воспалительного процесса, а отсутствие RaIL-1 – о снижении защитных факторов воспаления в ликворе. Полученные результаты показали низкие уровни IL-2 и его растворимого рецептора в плазме крови обследованных больных эпилепсией, что свидетельствовало о том, что, несмотря на наличие зарегистрированного воспалительного процесса, повышения продукции IL-2 в организме больных, по-видимому, не наблюдается. Полученные результаты позволили предположить,

что назначение экзогенного цитокина в виде препарата rIL-2h может обеспечить снижение активности процесса воспаления и связанного с ним проконвульсивного эффекта.

Установлено достоверное повышение уровня TNF $\alpha$  ( $p < 0,01$ ) у больных эпилепсией – медиана концентрации составила 14 пг/мл, в то время как в группе здоровых доноров он был равен 0,5 пг/мл ( $p (U) < 0,01$ ).

#### **Вывод**

В результате проведенного иммунобиохимического исследования выявлено наличие системного воспалительного процесса при эпилепсии, проявляющегося повышением содержания ряда маркеров воспаления: СРБ, альбуминов, белка S-100b, нарушением баланса цитокинов семейства IL-1, повышение у обследованных больных уровня IL-8, TNF $\alpha$ , максимально выраженные у больных с ФРЭ. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что цитокины интерлейкинового ряда являются важным звеном, запускающим каскад структурно-функциональных повреждений нейронов и оказывающим влияние на формирование терапевтической резистентности при эпилепсии.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ И АССОЦИИРОВАННЫМИ НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ//Сивакова Н.А.// МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ//Том 16, № 4 (2016). 133-134.
2. Vezzani A. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence / A. Vezzani, T. Granata // *Epilepsia*. – 2015. – Vol. 46(11). – P. 1724–1743
3. Егорова В. Н. Интерлейкин-2: обобщенный опыт клинического применения: юбилейное издание к 20-летию ООО «Биотех» / В. Н. Егорова, А. М. Попович, И. В. Бабаченко и др. – СПб.: Ультра Принт, 2014. – 98 с.
4. КОРРЕКЦИЯ НЕГАТИВНЫХ ВЛИЯНИЙ СУДОРОЖНЫХ ПРИПАДКОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ//ЖЖ Ёдгоров - *Scientific progress*, 2022.Том 3. 61-65.
- 5.БОЛАЛАРДА КЕЧУВЧИ ТУТҚАНОҚ ХУРУЖИ ВА ЭПИЛЕПСИЯ: УНИНГ САБАБИ ВА ОҚИБАТЛАРИ ХУСУСИДА/ЖЖ ЁДГОРОВ - *International Journal of Philosophical Studies and Social Sciences*, 2022.Том2.130-134
6. Neurological, Psycho-Emotional and Some Biochemical Properties of the Pharmacoresistent Form of Epilepsy, Treatment Tactics//YJ Jurayevich - *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI*, 2023.Том2.400-403
7. EFFECTIVENESS OF USING MODERN ANTIEPILEPTIC DRUGS IN PREGNANT WOMEN// J.J. Yodgorov - *Open Access Repository*, 2023.Том4.711-715
- 8.EARLY DETERMINATION OF THE PREVALENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE RISK FACTORS IN ADOLESCENTS LIVING IN BUKHARA REGIONAH

Olimova G.SH, Istamova A.H. Asian journal of pharmaceutical and biological research 11  
(3), 2022.