

О.П. Балыкова, Н.П. Шиханов, В.С. Иноземцева, А.А. Сосунов, Г. МакКхани, Ю.А. Чельшев

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭПИЛЕПСИИ ВИСОЧНОЙ ДОЛИ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Колумбийский университет, г. Нью-Йорк, США,
Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева, г. Саранск,
Казанский государственный медицинский университет*

Среди многих форм эпилепсии одной из наиболее изученных является эпилепсия височной доли (височная эпилепсия), связанная с патологией лимбической системы, и прежде всего гиппокампа. Источником эпилептических приступов при этой форме болезни служат отделы лимбической системы, что подтверждается электроэнцефалографическими данными, в том числе полученными с использованием внедренных электродов [81], и клинической эффективностью оперативного вмешательства. Удаление определенных отделов медиальной височной коры, в том числе части гиппокампа, способствует излечению или уменьшению частоты и тяжести приступов [92]. На основании структурных изменений выделяют два основных вида эпилепсии височной доли: 1) с наличием объемного процесса (опухоль, врожденная патология, аневризма кровеносного сосуда, кровоизлияние), затрагивающего лимбическую систему; 2) без наличия четко верифицированных объемных изменений в области медиальной височной доли [23]. В последнем случае единственным структурным проявлением височной эпилепсии является склероз гиппокампа. Название: отражает наиболее яркие морфологические проявления болезни — утрату нейронов прежде всего в СА1 и СА3 зонах аммонова рога и развитие заместительного глиоза. Прижизненная визуализация мозга с использованием функциональной позитронно-эмиссионной томографии, магнито-резонансного сканирования, магнитоэнцефалографии подтверждает изменения гиппокампа при височной эпилепсии обычно в виде уменьшения его объема [60]. Наблюдается также положительная корреляция между прижизненными структурными и биохимическими (в частности число AMPA-A рецепторов и интенсивность поглощения F-флуоро-2-деокси-D-глюкозы) изменениями в склерозированном

гиппокампе и данными исследования операционного материала [75].

Типичной морфологической чертой склероза гиппокампа является перестройка синаптических связей — в первую очередь изменения в ветвлении аксонов клеток-зерен зубчатой извилины с образованием обратных коллатералей, формирующих синапсы с дендритами этих же клеток во внутреннем молекулярном слое, что обозначается как спраутинг моховидных волокон (СМВ) [1]. Наличие ярких и довольно однотипных морфологических изменений в гиппокампе при эпилепсии порождает принципиальный вопрос — что первично? Являются ли изменения гиппокампа причиной развития эпилепсии и судорожных припадков или же гибель нейронов и межнейронные перестройки в гиппокампе — следствие многократно повторяющихся периодов перевозбуждения и судорог? Многочисленные клиничко-морфологические и эпидемиологические исследования не позволяют однозначно ответить на этот вопрос, а их результаты легли в основу двух концепций [12, 47, 80]. Согласно одной из них, гибель нейронов и развитие глиоза происходят в результате длительно повторяющихся судорог, источником которых могут быть различные отделы головного мозга. Вторая концепция предполагает, что склероз гиппокампа является следствием патологического воздействия во время родов или в раннем детстве и в последующем приводит к развитию эпилепсии. Использование магнито-резонансного сканирования у детей с лихорадочным судорожным синдромом показало большое разнообразие изменений: наряду с отсутствием видимой патологии наблюдались признаки склероза гиппокампа, врожденная патология лимбической области, отек гиппокампа [80]. Дальнейшее наблюдение над детьми, у которых вначале определялся отек гиппокампа, а судороги

продолжали регистрироваться длительное время после первоначального наблюдения, особенно при повышении температуры, показало развитие атрофии гиппокампа [80]. Сторонники обеих концепций согласны с тем, что длительный эпилептический анамнез сопровождается, как правило, более выраженными морфологическими перестройками в гиппокампе. Таким образом, подтверждается известное высказывание французского невропатолога У.Говерса (1881): «Судороги порождают судороги».

Первоначальная причина развития перевозбуждения группы нейронов и механизмы генерализации возбуждения в гиппокампе остаются неясными и составляют центральное звено в современной эпилептологии. Большое значение в выяснении механизмов развития и прогрессирования эпилепсии имеют экспериментальные подходы, среди которых наибольшее распространение получили киндинг, каиновая и пилокарпиновая модели [4, 49, 77]. В основе этих моделей лежит перевозбуждение нейронов, приводящее к гибели клеток (каиновая и пилокарпиновая модели) или к перестройке межнейронных связей и снижению порога возбудимости нейронов и синхронизации их возбуждения. Общим патогенетическим звеном являются кальциевая перегрузка нейронов, активация ранних генов с последующей перестройкой ионных каналов, ветвлением отростков и апоптозом [29]. Схема динамики развития основных клеточных и субклеточных изменений при экспериментальной эпилепсии представлен на рис. 1.

Каиновая кислота служит агонистом каиновых рецепторов, относящихся наряду с AMPA и NMDA к ионотропным глутаматным рецепторам. Клонирование генов, ответственных за синтез субъединиц каиновых рецепторов, и получение «нокаутированных» мышей позволило показать, что в клетках-зернах и пирамидных нейронах зоны СА3 аммонова рога преобладают рецепторы с большим числом субъединицы GluR6. Именно эта субъединица ответственна за эпилептогенные эффекты каиновой кислоты [53]. Повреждение нейронов при введении каиновой кислоты во многом связано с активацией c-jun N-концевой киназой 3 (JNK 3). «Нокаутированные» мыши, не экспрессирующие эту киназу, отличаются устойчивостью к нейротоксическому влиянию каиновой кислоты [90]. Взаимосвязь GluR6 и JNK 3 зависит от белка PSD-95, находящегося в постсинаптических активных зонах и выполняющего якорную функцию для киназы, активирующей JNK 3 [68].

Значение другого вида глутаматных рецепторов — «быстрых» ионотропных AMPA рецепторов — в гибели нейронов при каиновой модели эпилепсии было установлено после выяснения молекулярной структуры этих рецепторов и механизма синтеза их субъединиц. Канал представляет собой гетеротетрамер, образованный субъединицами GluR1, GluR2, GluR3 и GluR4 в различном соотношении. Обычно ионные каналы AMPA рецепторов не пропускают ионы кальция, что обеспечивается субъединицей GluR2 (GluR-B) [61]. Способность GluR2 препятствовать прохождению ионов кальция определяется только одной

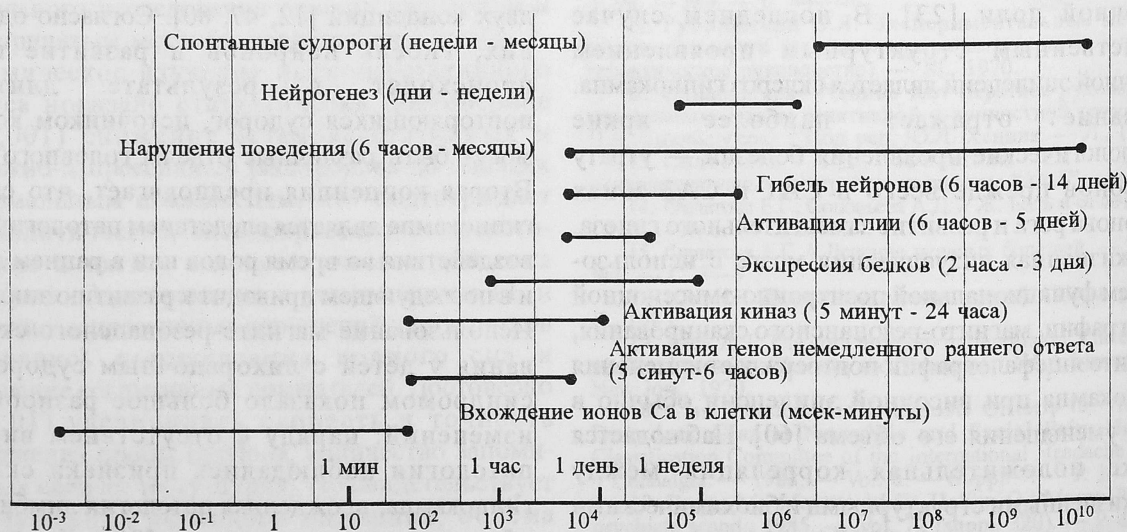


Рис. 1. Временная последовательность основных изменений в гиппокампе при экспериментальной модели височной эпилепсии у крыс (по А.А. Cole, 2000).

аминокислотой — аргинином во втором гидрофобном трансмембранном домене. Причина такого отличия GluR2 от других субъединиц рецептора связана с посттрансляционной модификацией РНК еще до ее процессинга [71]. Этот процесс осуществляется ферментом семейства аденозин деаминаз (ADAR 1), который способен деаминировать аденозин в инозин в участке РНК, образующим двойную спираль, одна из цепей которой сформирована интроном, причем направленные мутации в последнем приводят к нарушению редактирования РНК. Различные нейроны могут иметь каналы с разным числом GluR2, что будет отражаться в первую очередь на их способности пропускать ионы кальция в клетку. Так, пирамидные нейроны и клетки-зерна гиппокампа содержат каналы с большим числом субъединицы GluR2, в то время как в интернейронах преобладают каналы с низким содержанием этой субъединицы [48]. Гетерозиготные и гомозиготные мыши с неполноценной субъединицей GluR2, как и “нокаутированные” мыши без ADAR отличались спонтанным развитием судорожной активности и погибали в первые недели после рождения вследствие кальциевой перегрузки нейронов [35]. Снижение экспрессии GluR2 установлено в эксперименте при воздействии каиновой кислотой [27], а также в операционном материале [8].

Изменения, развивающиеся в нейронах гиппокампа, — следствие их перевозбуждения и зависят от состояния сигнальных путей нейрона. Одним из первых проявлений ответной реакции нейрона на внешнее воздействие является активация системы ранних генов. Число подобных генов довольно велико и, по-видимому, будет возрастать по мере выяснения молекулярных процессов, однако сегодня можно считать, что наиболее значимы среди них, с точки зрения развития эпилепсии, гены семейств *fos*, *jun* и *crox* [36, 83]. Конкретные механизмы влияния продуктов ранних генов полностью не выяснены. Показано, что у “нокаутированных” мышей без *c-fos* киндлинг развивается хуже, чем в контрольной линии животных, а отсутствие NGFI-A (транскрипционный фактор А, представитель семейства *crox*, индуцируемый фактором роста нервов (NGF) не влияет на развитие судорожной активности [93]. Поскольку гибель нейронов при эпилепсии служит одним из определяющих факторов развития болезни, нельзя не отметить, что многие ранние гены и связанные с ними

компоненты сигнальных путей имеют непосредственное отношение к развитию как повреждающего, так и нейропротекторного эффекта. Так, известный транскрипционный фактор CREB имеет выраженный нейропротекторный эффект [84]. Активацией CREB при фосфорилировании аминокислотного остатка в области SER 133 авторы объясняют интересное наблюдение о защитном эффекте «обогащенной» среды обитания крыс против судорожной активности, вызванной каиновой кислотой [90].

В основе спонтанной судорожной активности нейронов могут лежать следующие взаимонеисключающие причины: 1) изменения рецепторно-ионных свойств плазматической мембраны; 2) усиление притока афферентных импульсов; 3) снижение тормозного влияния интернейронов [25]. Большая часть исследований посвящена анализу причин и механизмов снижения торможения глутаматных нейронов. Это связано как с исторической последовательностью развития концептуальных представлений, так и с тем, что многие лекарственные противосудорожные препараты являются агонистами ГАМК рецепторов. В разных отделах гиппокампа механизмы торможения нейронов могут различаться. Так, при пилокарпиновой модели эпилепсии ГАМКергическое торможение усилено в клетках-зернах зубчатой извилины, но снижено в пирамидных нейронах зоны CA1 [31]. Операционный материал, взятый у больных эпилепсией, показал, что экспрессия субъединиц ГАМК-А рецепторов различалась в пирамидных нейронах CA1 и CA3, а также клетках-зернах зубчатой извилины, что позволяет предположить существование различий в тормозном влиянии на эти нейроны [45]. Интересные данные получены в отношении торможения в зоне CA1 аммонова рога в каиновой и пилокарпиновой моделях эпилепсии — наблюдались снижение тормозного влияния в дендритах и повышение ингибиции тела пирамидных нейронов [14]. Такую особенность авторы объясняют избирательной гибелью тормозных вставочных нейронов, что приводит к снижению уровня спонтанной возбудимости клеток.

СМВ рассматривается как одна из основных причин возникновения спонтанной судорожной активности в клетках-зернах зубчатой извилины гиппокампа. При СМВ изменяются также характеристики тормозных ГАМК-А-рецепторов (возможно, и метаботропных ГАМК-В рецеп-

торов) клеток-зерен. Плотность рецепторов значительно повышается [32], меняются также их функциональные свойства, в том числе значительно (почти в 2 раза) повышается способность ионов цинка блокировать их активность [11]. Блокада ГАМК-А рецепторов в возвратных коллатеральных моховидных волокон ионами цинка показана также на операционном материале, полученном у больных с эпилепсией [73]. Последние наблюдения послужили основанием для гипотезы о выделяющемся в большом объеме из аксонов клеток-зерен цинке как причине снижения тормозного контроля клеток-зерен и развития вследствие этого судорожной активности [15]. "Нокаутированные" мыши, не содержащие один из видов трансмембранного переносчика цинка ($ZnT3$), оказались более лабильными к воздействию каиновой кислоты: выраженность судорог и повреждений нейронов у животных этой линии была выше, чем в исходной [13]. Следует отметить, что аксоны клеток-зерен отличаются очень высокой концентрацией ионов цинка. Именно по идентификации цинка после открытия методики гистохимического выявления тяжелых металлов по Timm впервые было показано существование СМВ при эпилепсии [28].

ГАМК-А-рецепторы являются гетерогенными полимерами и состоят из нескольких субъединиц, соотношение которых в разных рецепторах даже одной клетки варьирует [87]. Клонирование генов и анализ экспрессии разных субъединиц в модельных условиях позволили установить некоторые закономерности работы этих рецепторов и значение конкретного соотношения субъединиц для деятельности нейронов. В клетках-зернах у животных с эпилепсией снижается уровень мРНК α_1 -субъединицы и повышается содержание мРНК α_4 -субъединицы [10]. Кроме того, высокочастотная стимуляция ГАМК-А-рецепторов может приводить к парадоксальной реакции возбуждения нейронов вместо их торможения вследствие повышения выхода бикарбонатных ионов, компенсирующих эффекты входящих ионов хлора [74].

Кроме высокого содержания цинка клетка-зерна отличаются выраженной экспрессией динорфина — белка, влияющего на многие виды опиатных рецепторов и имеющего высокую аффинность к к-опиатным рецепторам [91]. Иммуногистохимическое определение динорфина, наряду с реакцией по Timm, признается

достоверным критерием СМВ [62]. Динорфин способен оказывать нейропротекторный эффект вследствие уменьшения входа ионов кальция [33] и снижения выделения глутамата при возбуждении синапсов [76]. На операционном материале при эпилепсии было показано, что при выраженном СМВ динорфин не способен блокировать Ca^{2+} -каналы клеток-зерен, по-видимому, вследствие утраты ими к-рецепторов [39], что способствует перевозбуждению и синхронизации возбуждения в этой популяции нейронов.

В чем причина развития СМВ? В последнее время особое внимание уделяют активизации нейрогенеза при эпилепсии и измененным свойствам вновь образованных клеток-зерен. В норме предшественники клеток-зерен встраиваются в зубчатую извилину, а их аксоны растут в направлении СА3 и интернейронов хилуса. При эпилепсии, как полагали, именно эти вновь образовавшиеся нейроны вследствие нарушений в росте аксонов как раз и образуют обратные коллатерали. В пилокарпиновой модели эпилепсии многие нейроны, образовавшиеся во время судорожных припадков и соответствующие по электрофизиологическим параметрам клеткам-зернам, находятся в области хилуса, отличаются высоким содержанием кальбайндина D28K, повышенной возбудимостью, а их отростки образуют синаптические контакты с клетками-зернами [18].

Следует отметить, что кальбайндин D28K является кальций-связывающим белком и наряду с парвальбумином, кальретионином, белком S100 рассматривается как белок, «защищающий» клетки от кальциевых перегрузок [5]. Существование определенных взаимоотношений между экспрессией кальций-связывающих белков и уровнем кальция в нейронах было показано при анализе соотношения кальбайндина D28- и парвальбумин-иммунореактивности и числа AMPA рецепторов с «кальций-непропускающей» субъединицей GluR2. Оказалось, что экспрессия этих белков выше в клетках с минимальным содержанием GluR2 [40].

Среди многих факторов, участвующих в перестройке синаптических связей гиппокампа при эпилепсии, большое значение в последнее время придается тканевому активатору плазминогена (ТАП). Наиболее ярко его роль в деятельности нейронов была впервые показана при исследованиях длительной синаптической потенциации (ДСП) в гиппокампе [65]. Оказалось,

что ген тАП относится к ранним генам и служит необходимым звеном внутриклеточной сигнальной системы в реализации поздней фазы ДСП [65]. Он является внеклеточной сериновой протеазой, наиболее известный субстрат которой плазминоген (ПГ) расщепляется тАП с образованием активного плазмина, способного влиять на многие компоненты внеклеточного матрикса. В ЦНС тАП синтезируется нейронами и клетками микроглии, а плазминоген — только нейронами [78]. Роль тАП в генезе эпилептогенных изменений может быть двоякой: во-первых, инициация процессов, приводящих к гибели нейронов, и во-вторых, участие в перестройке межнейронных связей, в частности в СМВ. Убедительное подтверждение участия тАП и ПГ в повреждении нейронов было получено на “нокаутированных” тАП (-/-) и ПГ (-/-) мышях. У тАП (-/-) и ПГ (-/-) мышей повреждение нейронов при введении каиновой кислоты было значительно менее выраженным, чем в исходной линии [78]. Нейротоксический эффект тАП определяется нарушением связи нейронов с компонентами внеклеточного матрикса, прежде всего с ламинином, деградирующим под влиянием плазмина [86], а также лизисом молекул клеточной адгезии нейронов (МКАН) [22]. Изменения внеклеточного матрикса под влиянием плазмина оказывают непосредственное влияние на ветвление и направленный рост аксонов.

Одним из компонентов внеклеточного матрикса, ответственных за этот эффект, является DSD-1-PG/фосфакан—представитель хондроитин-сульфат протеогликанов, которые служат лигандами МКАН. В результате детальных исследований на тАП (-/-) и ПГ (-/-) мышях было показано, что плазмин способен лизировать DSD-1-PG/фосфакан (но не другие представители этого класса протеогликанов, например нейрокан). DSD-1-PG/фосфакан не поддерживает рост аксонов клеток-зерен зубчатой извилины, а СМВ значительно редуцирован у тАП (-/-), но не у ПГ (-/-) мышей [89]. Авторы полагают, что при развитии СМВ тАП выделяется из конуса роста аксонов, активирует плазминоген, который, в свою очередь, разрушает DSD-1-PG/фосфакан, делая тем самым МКАН доступными для конусов роста, что способствует росту аксонов. Следует отметить, что имеется мощная система ингибции тАП — так называемые серпины, в частности протеаза нексин 1 (PN-1), нейросерпин (NSP), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), способные

образовывать стабильные комплексы с сериновыми протеазами, блокируя их ферментативную активность. В свою очередь, экспрессия серпинов во многом зависит от трансформирующего фактора роста бета 1 (TGFb1) [79].

Большое значение в СМВ играют молекулы клеточной адгезии нейронов (МКАН), связанные с полисиаловыми кислотами (пСК-МКАН). Эта форма МКАН преобладает в эмбриональном периоде и имеет большое значение в развитии цито- и миелоархитектоники нервной системы, контролируя адресную миграцию клеток и направленный рост аксонов и дендритов [67]. В зрелой ЦНС пСК-МКАН обнаруживаются только в некоторых отделах головного мозга, где сохраняется деление предшественников нервных клеток, в частности в юных клетках-зернах зубчатой извилины гиппокампа [72]. Большое значение пСК-МКАН имеет в процессах, определяющих пластичность нервной системы. При снижении их содержания (введение специфического литического фермента эндонейраминидазы) или отсутствии у животных (“нокаутированные” мыши) наблюдаются нарушения памяти, обучения, процессов длительной синпатической потенциации и торможения в гиппокампе [6, 55]. Гистологически в этих случаях отмечены усиленная арборизация моховидных волокон, их дефасцикуляция, образование большого числа синапсов нетипичной локализации в области СА3 аммонова рога [16]. При височной эпилепсии на операционном материале также установлено повышение иммунореактивности на пСК-МКАН в молекулярном слое зубчатой извилины, куда врастают возвратные коллатерали клеток-зерен [51].

Одним из возможных механизмов участия пСК-МКАН в регуляции пластичности нервной ткани может являться их способность взаимодействовать с мозговым нейротрофическим фактором (BDNF) и инициировать внутриклеточные сигнальных пути этого лиганда [54]. Ростовым факторам придается большое значение как в развитии СМВ, так и в изменениях свойств других типов нейронов гиппокампа при эпилепсии [38]. Показано, что при возбуждении клеток-зерен (при многих экспериментальных моделях эпилепсии и в операционном материале) наблюдается значительное повышение экспрессии BDNF, NGF, фактора роста фибробластов (FGF) и нейротрофина-3 (NT-3) [37]. Экспрессия BDNF начинается очень быстро после возбуждения

нейронов и поэтому не без основания ген BDNF относят к ранним генам [83]. У гетерозиготных мышей с резко сниженным содержанием BDNF (+/-) и NT-3 (+/-) развитие киндлинга существенно замедляется [21, 41], однако СМВ в BDNF (+/-) мышцах не отличается от контрольных нормальных мышей [41]. Показано также, что BDNF при эпилепсии способствует экспрессии нейропептида Y в клетках-зернах [58], а аппликация BDNF на срезы гиппокампа от животных со СМВ приводит к возникновению спонтанных судорожных разрядов в зубчатой извилине [69].

Параллельно с экспрессией факторов роста при эпилепсии наблюдается повышенная экспрессия тирозинкиназных рецепторов (Trk), в частности в клетках-зернах, что позволяет предположить возможность ауто- или паракринного влияния их лигандов [21]. Основное значение при эпилепсии имеют рецепторы TrkB. Подтверждением их роли в развитии судорожного синдрома могут служить эксперименты с введением в желудочки мозга своеобразных антител, так называемых “рецепторных телец”, представляющих собой дивалентные гомодимеры, имеющие места связывания для лигандов, в частности для BDNF, и выполняющих таким образом роль искусственных рецепторов, связывающих лиганд. В этом случае наблюдалось выраженное угнетение киндлинга, а введение “рецепторных телец” к другим типам рецепторов Trk не влияло на его развитие [7].

Ярким проявлением компенсаторных изменений в зубчатой извилине при эпилепсии является значительное повышение экспрессии нейропептида Y (NPY) в клетках-зернах. В норме NPY определяется только в некоторых интернейронах хилуса гиппокампа и отсутствует в клетках-зернах. При СМВ NPY обнаруживается в возвратных коллатералях аксонов, и его распределение аналогично локализации осадка при реакции на тяжелые металлы по Timm [46]. Полагают, что экспрессия NPY служит защитным механизмом от кальциевой перегрузки при перевозбуждении нейронов. “Нокаутированные” мыши без NPY менее устойчивы к эпилептогенным воздействиям [19], а введение NPY в гиппокамп ингибирует судорожную активность [88]. Антисудорожное действие NPY может быть связано с влиянием как на пресинаптические NPY-Y2 рецепторы, ингибирующие выделение глутамата, так и на NPY-Y1 рецепторы (в пре- и постсинаптической

структуре), уменьшающие вход ионов кальция и выделение глутамата [82]. В экспрессии NPY, как полагают, большое значение имеет BDNF, и его защитный эффект во многом опосредуется NPY [66].

Большое число исследований посвящено анализу экспрессии белка GAP-43, принимающему участие в росте отростков нейронов и являющемуся маркером конусов роста. В экспериментальном и операционном материале при эпилепсии значительно возрастает экспрессия мРНК и белка GAP-43 в клетках-зернах, причем максимальный уровень иммунореактивности совпадал с областями, где развивается спраутинг аксонов клеток-зерен [63]. Экспрессия GAP-43 зависит от возбуждения нейронов и уровня ионов кальция, поскольку ингибируется введением блокаторов NMDA рецепторов [50]. В гетерозиготных мышцах с повышенной экспрессией GAP-43 СМВ развивается спонтанно даже без возбуждения клеток-зерен [2].

Как уже отмечалось, избирательная гибель нейронов является типичной чертой эпилепсии. Среди многих факторов, которые могут иметь значение в повреждении нервных клеток, большое внимание уделяется оксиду азота (NO) — высокоактивному межклеточному посреднику в нервной системе. Хотя данные о роли NO в реализации судорожной активности не всегда однозначны, тем не менее большинство исследований подтверждают проэпилептогенный эффект ингибиторов NO синтазы и защитный эффект при введении субстрата (L-аргинина) для продукции NO [30]. Подобные эффекты объясняют образованием при эпилепсии большого количества NO, оказывающего нейротоксический эффект [56], а также усилением кровотока и развитием окислительного стресса с образованием реактивных форм кислорода [52].

Широкое внедрение в эксперимент генетически модифицированных линий мышей и различия между линиями животных в степени повреждения нейронов, интенсивности судорожного синдрома, развитии СМВ позволяют картировать гены, ответственные за устойчивость или лабильность линии мышей. Так, было показано, что за повышенную лабильность животных к эпилептогенному эффекту препаратов ответственны определенные области 5 и 1-й хромосом [24]. В «эпилептогенных» линиях мышей (например, DBA/2, EL, ducky, lathergic, stargaze, tottering) установлены гены и характер мутаций, которые

приводят к повышенной спонтанной возбудимости и судорожной активности. Многие из этих мутаций (спонтанных или индуцированных) затрагивают ионные каналы, рецепторы или компоненты основных сигнальных путей [26, 64].

Участие астроцитов в развитии и поддержании судорожной активности нейронов привлекает большое внимание исследователей [34]. Значение астроцитов в этих процессах связано прежде всего с тем, что они, обладая системами активного и пассивного трансмембранного транспорта для многих ионов и нейроактивных агентов, как и рецепторами к большинству нейротропных веществ, играют весьма большую роль в регуляции ионного гомеостаза и уровня нейромедиаторов, в первую очередь, ионов калия и глутамата, в перинеурональном межклеточном пространстве, объем которого они также контролируют. Кроме того, астроциты являются источником большого числа нейроактивных веществ — цитокинов и нейротрофических факторов, влияющих на рост и арборизацию отростков нейронов.

в отношении калия большое значение имеет протяженная межклеточная связь посредством щелевых контактов, что позволяет равномерно распределять ионы в большом объеме клеток и устранять в клеточных ансамблях перепады в концентрации этого иона вследствие нейронной активности [3]. Вопрос о способности реактивных астроцитов поддерживать калиевый баланс имеет принципиальное значение, и долгое время считалось, что компенсаторные способности реактивных астроцитов снижены. Однако последние исследования показывают, что реактивные астроциты в зоне CA1 гиппокампа после развития глиоза вследствие введения каиновой кислоты способны поглощать ионы калия в значительных количествах [85]. Кроме того, реактивные астроциты связаны между собой большим числом щелевых контактов, что увеличивает их буферную способность. Следует отметить, что повышение числа щелевых контактов отмечено также на операционном материале, полученном у больных [43]. Еще одним

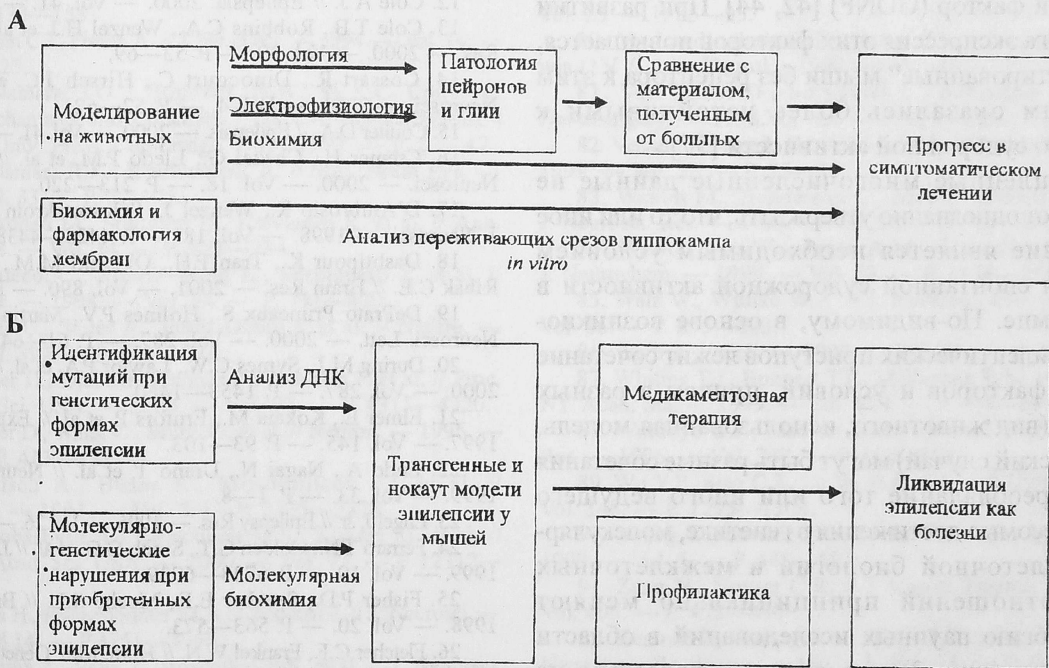


Рис. 2. Две стратегии в изучении эпилепсии: А — «классическая» — до 90-х годов, Б — современная — с 90-х годов (по Delgado—Escoto et al., 1999).

Основное значение в регуляции поглощения ионов калия имеют блокирующиеся барьером входящие выпрямляющие калиевые каналы (I Kir). При эпилепсии в области глиоза в астроцитах снижается активность этих каналов, что может отражать уменьшение буферных свойств клеток [34]. Для буферных свойств астроцитов

отличием астроцитов при эпилепсии является появление клеток с потенциалзависимыми каналами [9]. Такие астроциты обнаруживаются и в нормальных условиях и обозначаются как «активные», в отличие от «пассивных», лишенных потенциал-зависимых каналов. Следует отметить, что и в норме в гиппокампе астроциты не

составляют однородную популяцию — в зоне СА1 преобладают «активные», а в СА3 — «пассивные» клетки [17], что свидетельствует об участии этих видов астроцитов в защите нейронов от токсических воздействий.

Значение астроцитов при эпилепсии может проявляться в синтезе трофических факторов, участвующих в росте и арборизации отростков нейронов. Так, на операционном материале, полученном у больных с эпилепсией, показано выраженное усиление экспрессии и секреции теназина С, компонента внеклеточного матрикса, необходимого для направленного роста и ветвления аксонов [70]. Максимальное повышение иммунореактивности зарегистрировано в области ветвления аксонов зернистых нейронов зубчатой извилины. Астроциты также могут экспрессировать пСК-МКАН [59], которые, как уже отмечалось, определяют рост аксонов клеток-зерен. Кроме того, астроциты могут синтезировать нейротрофические факторы семейства трансформирующего фактора роста бета (TGF-beta), в частности нейрутин (NTN) и глиальный нейротрофический фактор (GDNF) [42, 44]. При развитии киндлинга экспрессия этих факторов повышается, а “нокаутированные” мыши без рецептора к этим факторам оказались более устойчивыми к развитию судорожной активности [57].

Накопленные многочисленные данные не позволяют однозначно утверждать, что то или иное изменение является необходимым условием развития спонтанной судорожной активности в гиппокампе. По-видимому, в основе возникновения эпилептических приступов лежит сочетание многих факторов и условий, причем в разных случаях (вид животного, использованная модель, клинический случай) могут быть разные сочетания и/или преобладание того или иного ведущего звена. Весомые достижения в генетике, молекулярной и клеточной биологии и межклеточных взаимоотношений принципиально меняют методологию научных исследований в области эпилепсии (рис. 2) и позволяют надеяться на прогресс не только в познании механизмов, но и в терапии эпилептического судорожного синдрома. Как одно из последних достижений в этом направлении можно выделить успешное экспериментальное использование вакцины, состоящей из аденовируса и связанного с ним гена субъединицы NR1 NMDA-рецептора [20]. Пероральное введение вакцины крысам приводило к выработке аутоантител к данной субъединице

рецептора и способствовало нейропротекторному эффекту при эпилепсии и ишемии головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. // Успехи физиол. наук. — 1997. — Т. 28. — С. 3—50.
2. Aigner L., Arber S., Kapfhammer J.P. et al. // Cell. — 1995. — Vol. 83. — P. 269—78.
3. Araque A., Parpura V., Sanzgiri R.P. et al. // Trends Neurosci. — 1999. — Vol. 22. — P. 208—215.
4. Avanzini G., Moshe S.L., Schwartzkroin P.A. et al. Animal models of localization-related epilepsy. In: Epilepsy: A comprehensive textbook. / Ed. J. Engel and T.A. Pedley. — Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 427—442.
5. Baimbridge K.G., Celio M.R., Rogers J.H. // Trends Neurosci. — 1992. — Vol. 15. — P. 303—308.
6. Becker C.G., Artola A., Gerardy-Schahn R. et al. // J. Neurosci. — 1996. — P. 143—152.
7. Binder D.K., Routbort M.J., McNamara J.O. // J. Neurosci. — 1999. — Vol. 19. — P. 4616—4626.
8. Blumcke I., Beck H., Scheffler B. et al. // Acta Neuropathol. — 1996. — Vol. 92. — P. 576—87.
9. Bordey A., Sontheimer H. // Epilepsy Res. — 1998. — Vol. 32. — P. 286—303.
10. Brooks-Kayal A.R., Shumate M.D., Jin H. et al. // J. Neurosci. — 1999. — P. 8312—8318.
11. Buhl E.H., Otis T.S., Mody I. // Science. — 1996. — Vol. 271. — P. 369—373.
12. Cole A.J. // Epilepsia. 2000. — Vol. 41. — P. S13—22.
13. Cole T.B., Robbins C.A., Wenzel H.J. et al. // Epilepsy Res. — 2000. — Vol. 39. — P. 53—69.
14. Cossart R., Dinocourt C., Hirsch J.C. et al. // Nat. Neurosci. — 2001. — Vol. 4. — P. 52—62.
15. Coulter D.A. // Epilepsia. — 2000. — Vol. 41. — P. S96—99.
16. Cremer H., Chazal G., Lledo P.M. et al. // Int. J. Dev. Neurosci. — 2000. — Vol. 18. — P. 213—220.
17. D'Ambrosio R., Wenzel J., Schwartzkroin P.A. et al. // J. Neurosci. — 1998. — Vol. 18. — P. 4425—4438.
18. Dashtipour K., Tran P.H., Okazaki M.M., Nadler J.V., Ribak C.E. // Brain Res. — 2001. — Vol. 890. — P. 261—271.
19. DePrato Primeaux S., Holmes P.V., Martin R.J. et al. // Neurosci. Lett. — 2000. — Vol. 287. — P. 61—64.
20. Doring M.J., Symes C.W., Lawlor P.A. et al. // Science. — 2000. — Vol. 287. — P. 1453—1460.
21. Elmer E., Kokaia M., Ernfors P. et al. // Exp. Neurol. — 1997. — Vol. 145. — P. 93—103.
22. Endo A., Nagai N., Urano T. et al. // Neurosci Res. — 1999. — Vol. 33. — P. 1—8.
23. Engel J. Jr. // Epilepsy Res. — 1996. — Vol. 26. — P. 141—150.
24. Ferraro T.N., Golden G.T., Smith G.G. et al. // J. Neurosci. — 1999. — Vol. 19. — P. 6733—6739.
25. Fisher P.D., Sperber E.F., Moshe S.L. // Brain Dev. — 1998. — Vol. 20. — P. 563—573.
26. Fletcher C.F., Frankel W.N. // Hum. Mol. Genet. — 1999. — Vol. 8. — P. 1907—1912.
27. Friedman L.K., Pellegrini—Giampietro D.E., Sperber E.F. et al. // J. Neurosci. — 1994. — Vol. 14. — P. 2697—2707.
28. Frotscher M., Zimmer // J Comp. Neurol. — 1983. — Vol. 215. — P. 299—311.
29. Fujikawa D.G., Shinmei S.S., Cai B. // Epilepsia. — 2000. — Vol. 41. — P. 9—13.
30. Gabriel C., Friguls B., Sureda F.X. et al. // J. Neurosci. Res. — 2000. — Vol. 59. — P. 797—805.
31. Gibbs J.W. 3rd, Shumate M.D., Coulter D.A. // J. Neurophysiol. — 1997. — Vol. 77. — P. 1924—1938.
32. Gibbs J.W. 3rd, Sombati S., DeLorenzo R.J. et al. // J. Neurophysiol. — 1997. — Vol. 77. — P. 2139—2152.

33. Hauser K.F., Foldes J.K., Turbek C.S. // *Exp. Neurol.* — 1999. — Vol. 160. — P. 361—375.
34. Heinemann U., Gabriel S., Jauch R. et al. // *Epilepsia.* — 2000. — Vol. 41. Suppl 6. — P. 185—189.
35. Higuchi M., Maas S., Single F.N. et al. // *Nature.* — 2000. — Vol. 406. — P. 78—81.
36. Hughes P.E., Alexi T., Walton M. et al. // *Prog. Neurobiol.* 1999. — Vol. 57. — P. 421—450.
37. Inoue T., Hirai H., Onteniente B. et al. // *Neuroscience.* — 1998. — Vol. 86. — P. 723—728.
38. Jankowsky J.L., Patterson P.H. // *Prog. Neurobiol.* — 2001. — Vol. 63. — P. 125—149.
39. Jeub M., Lie A., Blumcke I. et al. // *Neuroscience.* — 1999. — Vol. 94. — P. 465—71.
40. Kondo M., Okabe S., Sumino R., Okado H. // *Eur. J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 12. — P. 2812—2822.
41. Kokaia M., Ernfors P., Kokaia Z. et al. // *Exp. Neurol.* — 1995. — Vol. 133. — P. 215—24.
42. Kotzbauer P.T., Lampe P.A., Heuckeroth R.O. et al. // *Nature.* — 1996. — Vol. 384. — P. 467—470.
43. Lee S.H., Magge S., Spencer D.D. et al. // *Glia.* — 1995. — Vol. 15. — P. 195—202.
44. Lin L.F., Doherty D.H., Lile J.D. et al. // *Science.* — 1993. — Vol. 260. — P. 1130—1132.
45. Loup F., Wieser H.G., Yonekawa Y. et al. // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 5401—5419.
46. Makiura Y., Suzuki F., Chevalier E., Onteniente B. // *Exp. Neurol.* — 1999. — Vol. 159. — P. 73—83.
47. Mathern G.W., Babb T.L., Armstrong D.L. Hippocampal sclerosis. In: *Epilepsy: A comprehensive textbook.* / Eds. J. Engel and T.A. Pedley. — Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 133—155.
48. McBain C.J., Fisahn A. // *J. Neurosci.* — 1994. — Vol. 14. — P. 3413—3425.
49. McNamara, J.O., Bonhaus, D.W., Shin C. *Epilepsy: Models, Mechanisms and Concepts.* / Ed. P.A. Schwartzkroin. - Cambridge Univ. Press, Cambridge, U.K., 1993. — P. 27—47.
50. McNamara R.K., Routtenberg A. // *Mol. Brain Res.* — 1995. — Vol. 33. — P. 22—28.
51. Mikkonen M., Soininen H., Kalvianen R. et al. // *Ann. Neurol.* 1998. — Vol. 44. — P. 923—934.
52. Montecot C., Rondi-Reig L., Springhetti V. et al. // *Neuroscience.* — 1998. — Vol. 84. — P. 791—800.
53. Mulle C., Sailer A., Perez-Otano I. et al. // *Nature.* — 1998. — Vol. 392. — P. 601—605.
54. Muller D., Djebbara-Hannas Z., Jourdain P. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 4315—4320.
55. Muller D., Wang C., Skibo G. et al. // *Neuron.* — 1996. — Vol. 17. — P. 413—422.
56. Mulsch A., Busse R., Mordvintcev P.I. et al. // *Neuroreport.* — 1994. — Vol. 5. — P. 2325—2328.
57. Nanobashvili A., Airaksinen M.S., Kokaia M. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 12312—12317.
58. Nawa H., Pellemounter M.A., Carnahan J. // *J. Neurosci.* — 1994. — Vol. 14. — P. 3751—3765.
59. Nomura T., Yabe T., Rosenthal F.S. et al. // *J. Neurosci. Res.* — 2000. — Vol. 61. — P. 588—596.
60. Otsuki T., Yoshimoto T. // *Epilepsia.* — 2000. — Vol. 41. Suppl 9. — P. 26—27.
61. Pellegrini-Giampietro D.E., Gorter J.A., Bennett M.V., Zukin R.S. // *Trends Neurosci.* - 1997. — Vol. 20. — P. 464—470.
62. Pierce J.P., Kurucz O.S., Milner T.A. // *Hippocampus.* — 1999. — Vol. 9. — P. 255—276.
63. Proper E.A., Oestreicher A.B., Jansen G.H. et al. // *Brain.* — 2000. — Vol. 123. — P. 19—30.
64. Puranam R.S., McNamara J.O. // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 1999. — Vol. 9. — P. 281—287.
65. Qian Z., Gilbert M.E., Colicos M.A. et al. // *Nature.* — 1993. — Vol. 361. — P. 453—457.
66. Reibel S., Larmet Y., Carnahan J. et al. // *Epilepsia.* — 2000. — Vol. 41. Suppl 6. — P. 127—133.
67. Rutishauser U., Landmesser L. // *Trends Neurosci.* — 1996. — Vol. 19. — P. 422—427.
68. Savinainen A., Garcia E.P., Dorow D et al. // *J. Biol. Chem.* — 2001 (№ M 100190200 в электронной версии)
69. Scharfman H.E., Goodman J.H., Sollas A.L. // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19. — P. 5619—5631.
70. Scheffler B., Faissner A., Beck Het al. // *Glia.* — 1997. — Vol. 19. — P. 35—46.
71. Seeburg P.H., Higuchi M., Sprengel R. // *Brain Res. Rev.* — 1998. — Vol. 26. — P. 217—229.
72. Seki T., Arai Y. // *Neuroreport.* — 1995. — Vol. 6. — P. 2479—2482.
73. Shumate M.D., Lin D.D., Gibbs J.W. 3rd et al. // *Epilepsy Res.* — 1998. — Vol. 32. — P. 114—128.
74. Staley K.J., Soldo B.L., Proctor W.R. // *Science.* — 1995. — Vol. 269. — P. 977—981.
75. Szeliés B., Weber—Luxenburger G., Mielke R. et al. // *Eur. J. Neurol.* — 2000. — Vol. 7. — P. 393—400.
76. Terman G.W., Drake C.T., Simmons M.L. et al. // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 4379—4388.
77. Treiman D.M., Heinemann U. Experimental models of status epilepticus. In: *Epilepsy: A comprehensive textbook.* / Eds. J. Engel and T.A. Pedley. — Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 443—455.
78. Tsirka S.E., Rogove A.D., Bugge T.H. et al. // *J. Neurosci.* — 1997. — Vol. 17. — P. 543—552.
79. Turgeon V.L., Houenou L.J. // *Brain Res. Rev.* — 1997. — Vol. 25. — P. 85—95.
80. VanLandingham K.E., Heinz E.R., Cavazos J.E., Lewis D.V. // *Ann. Neurol.* - 1998. — Vol. 43. — P. 413—426.
81. Van Roost D., Solymosi L., Schramm J. et al. // *Neurosurgery.* — 1998. Vol. 43. — P. 819—826.
82. Vezzani A., Sperk G., Colmers W.F. // *Trends Neurosci.* — 1999. — Vol. 22. — P. 25—30.
83. Walton M., Henderson C., Mason—Parker S. et al. // *J. Neurosci. Res.* — 1999. — Vol. 58. — P. 96—106.
84. Walton M., Woodgate A.M., Muravlev A et al. // *J. Neurochem.* — 1999. — Vol. 73. — P. 1836—1842.
85. Walz W., Wuttke W.A. // *J. Neurosci. Res.* — 1999. — Vol. 56. — P. 595—603.
86. Werb Z. // *Cell.* — 1997. — Vol. 91. — P. 439—442.
87. Whiting P.J., Bonnett T.P., McKernan R.M. et al. // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1999. — Vol. 868. — P. 645—653.
88. Woldbye D.P., Madsen T.M., Larsen P.J. et al. // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 737. — P. 162—168.
89. Wu Y.P., Siao C.J., Lu W. et al. // *J. Cell Biol.* - 2000. — Vol. 148. — P. 1295—1304.
90. Young D., Lawlor P.A., Leone P. et al. // *Nat. Med.* — 1999. — Vol. 5. — P. 448—453.
91. Zang N., Houser C.R. // *J. Comp. Neurol.* — 1999. — Vol. 405. — P. 472—490.
92. Zentner J., Hufnagel A., Wolf H.K. et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1995. — Vol. 58. — P. 666—763.
93. Zheng D., Butler L.S., McNamara J.O. // *Neuroscience.* — 1998. — Vol. 83. — P. 251—258.

Поступила 05.09.01.

