

Липатова Л.В.<sup>1</sup>, Серебряная Н.Б.<sup>2</sup>, Сивакова Н.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>1</sup>192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; <sup>2</sup>191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

## Роль нейровоспаления в патогенезе эпилепсии

За последние десятилетия накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о нейроэндокринных, биохимических, иммунных нарушениях при многих острых и хронических заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), включая эпилепсию, что способствовало рассмотрению воспалительной теории эпилептогенеза. Считается, что хронизации воспалительного процесса при эпилепсии способствуют активация микроглии и астроглиоз, сопровождающиеся повреждением нейронов. Основным постулатом такого рода работ является положение о том, что в основе воспаления в ЦНС лежит повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Предполагается, что в этом процессе наибольшую роль играют цитокины, главным образом потому, что они являются природными про- и антиконвульсантами.

**Пациенты и методы.** Обследовано 160 больных эпилепсией (80 — с фармакорезистентной эпилепсией, 80 — с контролируемой эпилепсией) и 30 практически здоровых доноров. Производилась оценка уровней цитокинов в плазме и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) — интерлейкина 1β (ИЛ1β), ИЛ2, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, фактора некроза опухоли α (ФНОα), рецепторного антагониста ИЛ1β (RAIL1), растворимого рецептора ИЛ2 (rИЛ2R), нейротрофического фактора мозга (BDNF), белка S-100 (S100b), C-реактивного белка (СРБ), альбуминов методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистический анализ проводился с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна—Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Проведенное исследование показало, что у больных эпилепсией имеется существенное нарушение профиля цитокинов в плазме крови: повышены уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ1β, ИЛ8 и ФНОα) и снижена концентрация RAIL1. Наличие повышенного уровня цитокинов ИЛ1β и ИЛ8 в ЦСЖ у больных эпилепсией свидетельствует о нарушении ГЭБ и существовании системного воспалительного процесса, а отсутствие RAIL1 — о снижении защитных факторов воспаления в крови и ликворе.

**Ключевые слова:** эпилепсия; воспаление; нейровоспаление; цитокины.

**Контакты:** Людмила Валентиновна Липатова; [epilepsy-net@ya.ru](mailto:epilepsy-net@ya.ru)

**Для ссылки:** Липатова ЛВ, Серебряная НБ, Сивакова НА. Роль нейровоспаления в патогенезе эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;(специальный выпуск 1):38-45.

### *The role of neuroinflammation in the pathogenesis of epilepsy*

*Lipatova L.V.<sup>1</sup>, Serebryanaya N.B.<sup>2</sup>, Sivakova N.A.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

<sup>1</sup>3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019; <sup>2</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

Over the past decade, there has been a large amount of evidence indicating neuroendocrine, biochemical, and immune disorders in many acute and chronic central nervous system (CNS) diseases, including epilepsy, which made the authors consider the inflammatory theory of epileptogenesis. The chronic inflammatory process in epilepsy is believed to be facilitated by the activation of microglia and astrogliosis, which are accompanied by neuronal damage. The main postulate of this type of investigation is the assumption that the basis for CNS inflammation is blood-brain barrier (BBB) damage. Cytokines are presumed to play the greatest role in this process, mainly because they are natural pro- and anticonvulsants.

**Patients and methods.** Examinations were made in 160 patients with epilepsy (drug-resistant epilepsy ( $n = 80$ ) and controlled epilepsy ( $n = 80$ )) and 30 apparently healthy donors. The blood and cerebrospinal fluid (CSF) levels of the cytokines interleukin (IL)-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor-α (TNF-α), IL-1 receptor antagonist (IL-1RA), soluble IL-2 receptor (sIL-2R), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), S100b protein, C-reactive protein (CRP), and albumins were analyzed using a solid-phase enzyme-linked immunoabsorbent assay. Statistical analysis was performed using Student's t-test and Mann-Whitney U-test. Differences at  $p < 0.05$  were regarded as statistically significant.

**Results and discussion.** The investigation showed that the patients with epilepsy had a substantially impaired plasma cytokine profile: higher levels of proinflammatory cytokines, such as IL-1β, IL-8, and TNF, and a lower concentration of IL-1 RA.

The elevated CSF levels of the cytokines IL-1β and IL8 in patients with epilepsy suggest that BBB is impaired and a systemic inflammatory process exists while the absence of IL-1RA indicates that protective inflammation factors in blood and CSF are reduced.

**Keywords:** epilepsy; inflammation; neuroinflammation; cytokines.

**Contact:** Lyudmila Valentinovna Lipatova; [epilepsy-net@ya.ru](mailto:epilepsy-net@ya.ru)

**For reference:** Lipatova LV, Serebryanaya NB, Sivakova NA. The role of neuroinflammation in the pathogenesis of epilepsy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;(Special Issue 1):38-45

**doi:** 10.14412/2074-2711-2018-1S-38-45

Терминологическая комиссия Международной про-тивоэпилептической лиги внесла предложение выделить иммунную эпилепсию в самостоятельную этиологическую форму эпилепсий (Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology) [1]. Это решение связано с бурным ростом массива данных о ведущей роли иммунной системы в патогенезе многих острых и хронических заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), включая эпилепсию, появлением нового научного направления нейробиологических наук — психонейроиммунологии, постулирующей медиаторную, рецепторную, антигенную общность мозга и иммунной системы [2–4]. За последние десятилетия накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о нейроэндокринных, биохимических, иммунных нарушениях при многих нервно-психических заболеваниях [2, 5–7]. Результаты проведенных разными авторами исследований свидетельствуют о том, что заболевания головного мозга органического характера (эпилепсия, болезни Альцгеймера, Гентингтона, Паркинсона), депрессия, ряд соматических заболеваний (сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной систем) имеют общие периферические и центральные механизмы нейровоспаления и многие из них коморбидны эпилепсии [8–11]. Не исключено, что иммунные нарушения могут стать важной составной частью интегральной теории возникновения эпилепсии, и дальнейшие иммунологические исследования будут способствовать продвижению в этом направлении.

За последние десятилетия получены многочисленные экспериментальные и клинические данные, сделавшие правомерным вопрос о рассмотрении воспалительной теории эпилептогенеза [7, 12]. Считается, что хронизации воспалительного процесса при эпилепсии способствуют активация микроглии и астроглиоз, сопровождающиеся повреждением нейронов [6]. Основным постулатом такого рода работ является положение о том, что в основе воспаления в ЦНС лежит повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Результаты ранее проведенных исследований показали, что ЦНС, помимо неспецифического ГЭБ, а также гематоликворного и ликвороэнцефалического барьеров, имеет еще и свою автономную, специфическую иммунологическую защитную систему, названную «иммунным барьером» мозга [5]. Иммунный барьер мозга в нормальных условиях функционирует в ЦНС автономно, будучи «прикрытым» ГЭБ и гематоликворным барьером. Он независим от общей иммунной системы организма. Изолированное функционирование иммунокомпетентных клеток в ЦНС, которые образуют иммунную защитную систему мозга, было подтверждено в работах Р.И. Сепиашвили [5]. «Прорыв» ГЭБ вызывает целый каскад иммунозависимых реакций, приводящих как к индукции эпилептического синдрома, так и к его прогрессированию [13–16]. Предполагается, что в этом процессе наибольшую роль играют цитокины, главным образом потому, что они служат природными про- и антиконвульсантами [9, 17–20]. Система цитокинов является самостоятельной системой иммунной регуляции, существующей наряду с нервной и эндокринной, и основная задача этих трех организующих систем состоит в поддержании гомеостаза организма и регуляции его защитных реакций [20, 21].

Существует большое количество цитокинов, регулирующих процесс воспаления, которые могут обладать как про-, так и антиконвульсантной активностью. Проконвульсантные свойства присущи интерлейкину 1 $\beta$  (ИЛ1 $\beta$ ), ИЛ8 и фактору некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ) [6, 22, 23]. Нейротоксические эффекты цитокинов связаны с воздействием на альфа-амино-3-гидроксил-5-метил-4-изоксазол-пропионат (АМРА), N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторы [24, 25]. Провоспалительные цитокины, продуцируемые моноцитарными макрофагами (ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ФНО $\alpha$ ) и Т-лимфоцитами (интерферон  $\gamma$ , ИЛ2), влияют на нейромедиаторный обмен и снижают концентрации триптофана и серотонина [26–30]. При хроническом воспалении может снижаться интенсивность биосинтеза катехоламинов, что приводит к изменению нейротрансмиссии [11].

Воспалительные факторы и посредники, такие как ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ , могут способствовать развитию гиперсинхронности нейронов и гипервозбудимости головного мозга за счет ингибирования поглощения глутамата астроцитами, что вызывает повышение внеклеточной концентрации глутамата и создание условий для предиктального состояния и глутаматной эксайтотоксичности [31]. Рассматривается также специфическая роль цитокина ИЛ1 $\beta$  в генезе эпилепсии, что обусловлено его экспрессией в ЦНС, в астроцитах и микроглии как фактора хронического воспаления в ЦНС, вызванного различными причинами (травмой, инфекциями и пр.). ИЛ1 $\beta$  изменяет проницаемость ГЭБ и нейрональную возбудимость за счет повышения глутаматергической трансмиссии и оказывает проконвульсивное действие [19, 32].

Недавние исследования показали, что ИЛ1R1 локализуется в пирамидных клетках гиппокампа на NMDA-рецепторах — подтипе рецепторов глутамата, которые играют важную роль в возникновении и распространении судорог. ИЛ1 $\beta$ , через активацию ИЛ1R1 нейронов, вызывает тирозин-киназное фосфорилирование NR2B-субъединицы NMDA-рецепторов (NR2B-субъединица NMDAR является основным тирозин-фосфорилированным белком в постсинаптической области). Вследствие этого действия NMDA-рецептор-опосредованный Ca<sup>2+</sup> поступает внутрь нейронов, при этом повышается уровень ИЛ1 $\beta$ . Этот эффект играет важную роль в возникновении эксайтотоксичности и, возможно, в генерации приступов [33]. ИЛ1 $\beta$  также может подавлять обратный захват глутамата астроцитами и увеличивать его высвобождение из глиальных клеток через продукцию ФНО $\alpha$ , что приводит к повышению уровня внеклеточного глутамата [34, 35]. Высвобождение глутамата из астроцитов может играть определенную роль в возникновении приступоподобных (seizure-like) состояний [36, 37]. Кроме того, ИЛ1 $\beta$  может увеличить высвобождение нейронального глутамата через активацию индуцируемой в астроцитах синтетазы окиси азота [36]. ИЛ1 $\beta$  также может подавлять ГАМК-опосредованное поступление Cl<sup>-</sup>; таким образом, возможно снижение ингибирующей трансмиссии [38].

Естественный антагонист ИЛ1 $\beta$  — рецепторный антагонист рецептора ИЛ1 $\beta$  (RAIL1) — охарактеризован как мощный антиконвульсант, блокирующий пилокарпин-индуцированный эпилептический статус у мышей и судорожные припадки у лиц с тяжелыми формами эпилепсии [39].

В литературе описывается антиконвульсивное действие RAIL1 на модели экспериментального эпилептического статуса. В результате было отмечено, что индукция приступов при отсутствии экстрацеребральных факторов способствовала высвобождению ИЛ1 $\beta$  из клеток мозга и увеличению его биосинтеза в астроцитах. При введении RAIL1 приступы быстро завершались, кроме того, они не развивались повторно и проницаемость ГЭБ вследствие припадков не увеличивалась [40].

В свете современных представлений о молекулярных механизмах иммунных реакций особое место принадлежит ИЛ2 – центральному регуляторному цитокину иммунного ответа, который, контролируя пролиферацию, дифференцировку и выживаемость различных клеток-мишеней, определяет тип и длительность иммунных реакций как приобретенного, так и врожденного иммунитета, способствует регенерации нейронов после их повреждения, а также стимулирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов. ИЛ2 экспрессируется как клетками иммунной системы, так и клетками головного мозга, оказывает влияние на электрофизиологическую функцию нейронов, возбуждая реактивность нейронов гипоталамуса и коры головного мозга, регулирует экспрессию генов в клетках гипофиза, активирует парасимпатический отдел вегетативной нервной системы [37]. В экспериментальных моделях показано, что дефицит ИЛ2 приводит к повышению продукции нескольких провоспалительных цитокинов, нарушает архитектуру гиппокампа и связан с нарушением поведения у взрослых мышей [41, 42].

Нейродегенерация и снижение нейрогенеза гиппокампа являются одним из общих патогенетических механизмов, с которыми связан эпилептогенез [43]. При многих неврологических и психических заболеваниях выявлена дисрегуляция нейротрофинов, в частности, нейротрофического фактора мозга (brain derived neurotrophic factor – BDNF). Описаны сниженные уровни BDNF в сыворотке и плазме крови у взрослых больных при депрессии, биполярных расстройствах, болезни Хантингтона, поздних стадиях болезни Альцгеймера, аутизме, рассеянном склерозе [44] и у взрослых больных эпилепсией [45].

В качестве условия, необходимого для эпилептогенеза при киндлинг-механизме, в последнее время рассматривают повышение экспрессии BDNF, которая, в частности, может происходить под влиянием эпилептического припадка и ведет к активации тирозинкиназного рецептора TrkB нейротрофического фактора мозга [46]. Гипотеза, предложенная P. Isackson и соавт. [46], отводит важную роль (по крайней мере, при лимбическом эпилептогенезе) активации TrkB-рецепторов, опосредуемой нейротрофическим фактором мозга BDNF, который в нормальных условиях активирует рост дендритов кортикальных нейронов, способствуя тем самым длительной потенциации возбуждающей синаптической трансмиссии. Этот процесс был идентифицирован в мшистых волокнах гиппокампа [47] и показан как необходимый для эпилептогенеза при kindling-модели [48]. С таким пониманием механизма развития эпилепсии связано и то обстоятельство, что ингибирование TrkB-рецепторов может предупреждать эпилептогенез [49].

Описано антиконвульсивное и нейропротекторное действие нейротрофических факторов, в частности, BDNF и фактора роста нервов (nerve growth factor – NGF), которые стимулируют развитие нервных клеток центральной и периферической нервной системы, помогают поддержать выживание существующих нейронов и поощряют рост и дифференцировку новых нейронов и синапсов [50].

**Возможности нейроиммунотерапии при лечении эпилепсии.** Трансляционные медицинские технологии предполагают внедрение открытий фундаментальной медицины в клиническую практику. В настоящее время они рассматриваются как наиболее перспективное направление в современной медицине, основанное на новой философии в здравоохранении, направленной на применение инновационных биотехнологий для лечения и профилактики патологических состояний у человека, разработки превентивных мер [51–53]. Накоплены экспериментальные и клинические данные об эффективности лечения эпилептических синдромов иммуномодуляторами воспаления и другими средствами, подавляющими этот процесс: стероидами, иммуноглобулинами, эндогенным антиконвульсантом – антагонистом рецептора ИЛ1, блокирующим развитие воспалительных реакций в тканях [7, 21, 54–56]. Ряд ведущих исследователей рассматривают возможность использования иммуномодулирующих средств в лечении заболеваний ЦНС в качестве патогенетического воздействия, оказывающего положительное влияние на клинические характеристики болезни, оптимизирующего функционирование всей иммунологической системы [57–59]. Наиболее перспективными иммунотропными средствами для использования в терапии различных нервно-психических расстройств представляются цитокины, поскольку они продуцируются как иммунокомпетентными клетками, так и клетками нервной системы и являются идентичными для обеих систем [60].

Рекомбинантные аналоги цитокина ИЛ2 (rИЛ2) в настоящее время нашли широкое применение в клинической практике. Вводимый в организм rИЛ2 обеспечивает адекватную и целенаправленную медикаментозную коррекцию иммунных дисфункций, восполняя дефицит эндогенных регуляторных молекул и полностью воспроизводя их эффекты. Высокая иммунокорректирующая эффективность, прогнозируемость и селективность его действия обусловлены наличием на клетках специфических рецепторов и существованием природных механизмов его элиминации. ИЛ2 и его рекомбинантные препараты обладают способностью активировать процессы репарации и регенерации тканей. Чрезвычайно важна биологическая активность ИЛ2, связанная с его участием в регуляторных эффектах, обеспечивающих сопряженную работу интегративных биологических систем: иммунной, эндокринной, нервной. Многогранность биологической активности ИЛ2 позволяет при его применении в качестве иммуномодулятора рассчитывать не только на коррекцию проявлений иммунной недостаточности, но и на оптимизацию функционирования всей системы иммунитета и адекватное ее взаимодействие с другими системами организма. Лекарственные препараты на основе ИЛ2 являются мощными средствами патогенетической иммуно-

ориентированной терапии, обладают прямым замещающим действием, а также оказывают различные индуктивные эффекты [37].

Было показано, что сочетанное применение нейролептического препарата и гИЛ2 у больных с рано начавшейся шизофренией в первые же недели от начала лечения приводит к существенному снижению выраженности расстройств психотического уровня и улучшению когнитивных функций, в первую очередь — внимания и речевых. Положительный клинический эффект наблюдался при значительном снижении доз используемого в качестве средства базовой терапии нейролептика. По мнению авторов, положительные результаты, достигнутые при лечении гИЛ2, подтверждают общий механизм психонейроиммунотерапии и коррекции как следствие синергизма воздействия иммуномодуляторов в целом на нервную и иммунологическую системы [60]. Важным свойством гИЛ2 является его способность опосредовать регуляторное воздействие на функции клеток врожденного и приобретенного иммунитета путем восстановления нарушенного баланса между субпопуляциями Т-лимфоцитов — хелперов 1-го и 2-го типов и восполнять недостаток эндогенного ИЛ2, воспроизводить его эффекты как одного из ключевых компонентов цитокиновой сети.

Был установлен положительный эффект гИЛ2 при лечении эмоционально-поведенческих и депрессивно-астенических расстройств у больных с сосудистыми поражениями головного мозга, нарушением мозгового кровообращения [61–66]. Аналогичные данные получены Г.Н. Крыжановским и соавт. [67]: гИЛ2 обладает терапевтическим эффектом при цереброваскулярной патологии с преобладанием астенического, депрессивного, тревожно-фобического и ипохондрического синдромов. При применении препарата в комплексной терапии у больных наблюдалась быстрая положительная динамика личностного адаптационного потенциала, оцениваемого по критериям регуляции поведенческих реакций, выраженности астенического синдрома и суицидального риска. В контрольной группе пациентов дезадаптивные проявления астенических реакций сохранялись в течение длительного времени [68].

**Пациенты и методы.** В нашем исследовании участвовало 160 больных эпилепсией (БЭ), госпитализированных в отделение лечения больных органическими психическими заболеваниями и эпилепсией НИПНИ им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург) в период с 2010 по 2014 г. БЭ были разделены на две группы: первую группу составили 80 БЭ фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ), вторую — 80 БЭ с контролируемой эпилепсией (КЭ), у которых при назначении противоэпилептической терапии приступов не наблюдалось >12 мес. Группу контроля составили 30 практически здоровых доноров (ЗД), не имеющих актуальных соматических и психоневрологических расстройств. Иммунобиохимическое исследование осуществлялось в Федеральном государственном унитарном предприятии «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России). Кровь для исследования брали у пациентов из локтевой вены утром натощак.

Оценка уровней цитокинов в плазме и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): ИЛ1 $\beta$ , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ФНО $\alpha$ , RAIL1, растворимого рецептора ИЛ2 (sИЛ2R), BDNF, белка S100 (S100b), С-реактивного белка (СРБ) и альбуминов в сыворотке крови и ликворе — производилась методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), выполняемого с помощью флуоресцентной техники Luminex с использованием мультиплексных магнитных бус (гранул) — панель Multiplex MAP — согласно инструкции изготовителей.

Полученные результаты были статистически обработаны на компьютере IBM PC с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и SPSS IBM 19.0. Статистический анализ проводился с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** У БЭ обнаружен повышенный уровень сывороточных белков, являющихся маркерами воспаления. В общей группе больных эпилепсией концентрация СРБ была выше показателей «средней нормы» ( $1,37 \pm 0,74$  мг/л) и составила  $5,79 \pm 0,58$  мг/л. В группе больных с КЭ уровень СРБ составил  $2,89 \pm 0,58$  мг/л, при ФРЭ он был в 2,2 раза выше (табл. 1).

Концентрация нейроантигена S100b, маркера деструктивных процессов в ЦНС, также была достоверно выше у больных ФРЭ, в сравнении с больными КЭ и ЗД.

Таким образом, в крови БЭ обнаружены повышенные концентрации маркеров системного воспалительного ответа, значения которых были максимальны у больных ФРЭ. СРБ способен активировать эндотелий, усиливая проницаемость ГЭБ для нейтрофилов, что может опосредовать патогенетическую роль этого реактанта острой фазы воспаления в патогенезе эпилептического синдрома. Поскольку концентрации СРБ и альбуминов в плазме крови имеют высокую корреляцию с активностью и стадией патологического процесса, эти параметры могут быть использованы для диагностики и мониторинга заболевания.

Результаты исследования уровня про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови и ЦСЖ у больных эпилепсией и относительно здоровых доноров представлены в табл. 2.

В результате проведенного исследования уровней цитокинов в плазме крови было установлено, что медиана цитокинов ИЛ1 $\beta$  и ИЛ8 у БЭ существенно превышала показатели ЗД. Медиана концентрации ИЛ1 $\beta$  в плазме крови в группе БЭ составила 316,5 пг/мл, в группе ЗД —

Таблица 1. Содержание СРБ, альбуминов и белка S100b в плазме крови больных ФРЭ, КЭ и ЗД

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

Примечание. \* —  $p(t) < 0,05$ ; \*\* —  $p(t) < 0,01$ .

0,36 пг/мл [ $p(U) < 0,01$ ]. Уровень концентрации ИЛ8 в плазме крови в группе БЭ составил 157,1 пг/мл, в группе ЗД – 0,94 пг/мл [ $p(U) < 0,05$ ]. В ликворе также выявлено статистически значимое повышение уровней цитокинов ИЛ1 $\beta$  и ИЛ8, медиана концентрации которых составила 77,1 и 6,4 пг/мл соответственно. Однако средние значения концентрации рецепторного антагониста RAIL1 у БЭ была существенно ниже в плазме крови и не определялась (т. е. была ниже 10 пг/мл – величины, характеризующей чувствительность используемых при ИФА тест-систем) в ЦСЖ пациентов. При этом медиана концентрации RAIL1 (420 пг/мл) в плазме крови в группе ЗД была существенно выше, чем в плазме крови БЭ (38 пг/мл) [ $p(U) < 0,01$ ].

Проведенное исследование показало, что у БЭ имеется существенное нарушение профиля цитокинов в плаз-

ме крови: повышены уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ1 $\beta$ , ИЛ8 и ФНО $\alpha$ ) и снижена концентрация антицитокина RAIL1. Наличие повышенных уровней цитокинов ИЛ1 $\beta$  и ИЛ8 в ЦСЖ у БЭ свидетельствует о нарушении ГЭБ и существовании системного воспалительного процесса, а отсутствие RAIL1 – о снижении защитных факторов воспаления в ликворе.

Приведенные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что по уровню ИЛ2 ЗД и БЭ достоверно не различались, так как у большинства обследованных лиц они были неопределяемыми. Однако меньшие концентрации растворимого рецептора ИЛ2 (sIL2R) позволяют считать, что у БЭ суммарная продукция ИЛ2 в организме, вероятно, ниже, чем у ЗД. Многочисленные исследования показали, что концентрации ИЛ2 в плазме крови связаны с активностью Т-лимфоцитов, в том числе у здоровых лиц, и при многих заболеваниях уровень этого цитокина очень низкий и достоверно не определяется [69].

Установлено достоверное повышение уровня ФНО $\alpha$  ( $p < 0,01$ ): у БЭ медиана концентрации составила 14 МЕ, в то время как в группе ЗД он был равен 0,5 МЕ [ $p(U) < 0,01$ ].

Учитывая достоверное различие уровней провоспалительного цитокина ИЛ1 $\beta$  между основной группой БЭ и контрольной группой, было предположено, что данный показатель может быть информативен при различных вариантах течения эпилепсии.

При определении цитокинов семейства ИЛ1 $\beta$  у БЭ с фармакорезистентным и контролируемым течением выявлено, что показатели ИЛ1 $\beta$  у больных ФРЭ как в плазме, так и в ликворе в 2,5 раза превышали аналогичные показатели у больных КЭ [ $p(U) < 0,02$ ] (табл. 3).

Медиана концентрации ИЛ1 $\beta$  в группе больных ФРЭ в плазме крови составила 320 (210–399) пг/мл, в ликворе – 78 (0–278) пг/мл. В группе с КЭ уровень ИЛ1 $\beta$  в плазме крови достигал 290 (172–291) пг/мл, в ликворе – 63 (0–167) пг/мл.

Значение RAIL1 у больных ФРЭ было низким – 0 (0–188) пг/мл – в плазме крови, и он не определялся в ЦСЖ. Напротив, в группе больных КЭ медиана концентрации этого цитокина была вполне определима и составила 50 пг/мл в плазме крови и 27 пг/мл – в ликворе. Таким образом, в группе больных КЭ показатели рецепторного антагониста ИЛ1, как и соотношение концентраций RAIL1 и ИЛ1 $\beta$  – 0,17 (0–4,9) – были существенно выше, чем при ФРЭ, что свидетельствует о восстановлении цитокинового баланса и активации компенсаторных процессов.

Таким образом, в результате проведенного иммунобиохимического исследования выявлено наличие системного воспалительного процесса при эпилепсии, проявляющегося повышением содержания ряда маркеров воспаления (СРБ, альбуминов, белка S100b), нарушением баланса цитокинов семейства ИЛ1, повышением у БЭ уровня ИЛ8, ФНО $\alpha$ , максимально выраженными у больных ФРЭ.

Таблица 2. Цитокины в плазме крови и ЦСЖ ЗД и БЭ, пг/мл

Цитокины	ЗД, Ме (min–max)	БЭ, Ме (min–max)	p (U)
<i>В плазме крови</i>			
ИЛ1 $\beta$	0,36 (0–2,1)	316,5 (172–399)	<0,01
RAIL1	420 (300–500)	38 (0–185)	<0,01
ИЛ2	0 (0–7)	0 (0–4)	–
sIL2R	825 (300–1660)	612 (178–1477)	<0,05
ФНО $\alpha$	0,5 (0–2,5)	14 (2–60)	<0,01
ИЛ6	0 (0–0,1)	0 (0–0)	–
ИЛ8	0,94 (0–2,4)	157 (0–372)	<0,01
ИЛ10	0 (0–9)	0 (0–19)	–
<i>В ЦСЖ</i>			
ИЛ1 $\beta$	Н.д.	77,1	–
RAIL1	Н.д.	0	–
ИЛ8	Н.д.	6,4	–

Примечание. Н.д. – нет данных.

Таблица 3. Цитокины семейства ИЛ1 у больных ФРЭ и КЭ

Параметры	Группа, Ме (min–max)			p(U)
	КЭ 1	ФРЭ 2	ЗД 3	
ИЛ1 $\beta$ в плазме крови, пг/мл	290 (172–391)	320 (210–399)	0,36 (0–2,1)	$p_{1-3} < 0,02$ $p_{2-3} < 0,01$
RAIL1 в плазме крови, пг/мл	50 (0–185)	0 (0–188)	420 (0–799)	$p_{1-2} < 0,05$
Коэф. RAIL1/ИЛ1 $\beta$	0,17 (0–4,9)	0,12 (0–0,5)	1,28 (0–10,4)	$p_{1-2} < 0,04$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
ИЛ1 $\beta$ в ЦСЖ, пг/мл	63 (0–167)	78 (0–278)	Н.д.	
RAIL1 в ЦСЖ, пг/мл	27 (0–278)	0	Н.д.	

**Заключение.** Иммунобиохимическое исследование выявило повышенное содержание в плазме крови и ликворе БЭ, в сравнении со ЗД, маркеров воспаления и нейродегенерации (СРБ, альбуминов, цитокинов: ИЛ1 $\beta$ , ИЛ8, ФНО $\alpha$ , белка S100), а также дисбаланс регуляторных цитокинов (RAIL1, sИЛ2R) и значимые различия этих показателей у больных ФРЭ и КЭ, что позволяет сделать вывод

о том, что цитокины интерлейкинового ряда, запускающие каскад иммунных реакций, являются важным звеном эпилептогенеза и терапевтической резистентности при эпилепсии. Полученные данные могут послужить поисковой платформой для разработки болезнь-модифицирующей патогенетической терапии эпилепсии иммуномодуляторами воспаления.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Scheffer IE, French J, Hirsch E, et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate – Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*. 2016;1(1-2):37-44. doi: 10.1002/epi4.5
- Корнева ЕА, Шанин СН, Рыбакина ЕГ. Интерлейкин-1 в реализации стресс-индуцированных изменений функций иммунной системы. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2000;86(3):292-302 [Korneva EA, Shanin SN, Rybakina EG. Interleukin-1 in the implementation of stress-induced changes in the functions of the immune system. *Rossiiskij Fiziologicheskij Zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2000;86(3):292-302 (In Russ.)].
- Aarli JA, Fontana A. Immunological aspects of epilepsy. *Epilepsia*. 1980;21(5):451-7.
- Leubowitz S, Hughes RAC. Immunology of the nervous system. In: *Current topics in immunology*. Vol. 17. London: Edward Arnold; 1983. 304 p.
- Сепиашвили РИ. Основы физиологии иммунной системы. Москва: Медицина-Здоровье; 2003. 240 с. [Sepiashvili RI. *Osnovy fiziologii immunoj sistemy* [Fundamentals of the Physiology of the Immune System]. Moscow: Medicina-Zdorov'e; 2003. 240 p. (In Russ.)].
- Vezzani A, Moneta D, Richichi C, et al. Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl. 5:30-5. doi: 10.1046/j.1528-1157.43.s.5.14.x
- Lehtimäki KA, Keränen T, Huhtala H, et al. Regulation of IL6 system in cerebrospinal fluid and serum compartments by seizures: the effect of seizure type and duration. *J Neuroimmunol*. 2004;152(1):121-5. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.01.024
- Мазо ГЭ, Дубинина ЕЕ, Крижановский АС. Воспаление и депрессия: роль окислительного стресса, гормональных и клеточных факторов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;(1):80-4 [Mazo GE, Dubinina EE, Krizhanovskij AS. Inflammation and depression: the role of oxidative stress, hormonal and cellular factors. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(1):80-4 (In Russ.)].
- Гуляева НВ. Коннектопатии, пластичность, системы цитокинов и нейротрофических факторов: механизмы коморбидности неврологических и психических заболеваний и перспективы фармакотерапии. В кн.: Гусев ЕИ, Гехт АБ, редакторы. *Болезни – медицинские и социальные аспекты*. Москва: ООО «Буки-Веди»; 2016. С. 733-43 [Guljaeva NV. Conneropathy, plasticity, cytokine system and neurotrophic factors: mechanisms of comorbidity of neurological and mental diseases and prospects of pharmacotherapy. In: Gusev EI, Geht AB, editors. *Bolezni – meditsinskie i sotsial'nye aspekty* [Diseases – medical and social aspects]. Moscow: ООО «Buki-Vedi»; 2016. P. 733-43 (In Russ.)].
- Ruiz-Gimenez J, Sanchez-Alvarez JC, Canadillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ; on behalf of the Andalusian Epilepsy Society. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure*. 2010;19:375-82. doi: 10.1016/j.seizure.2010.05.008
- Maes M, Galecki P, Chang YS, et al. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(3):676-92. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.004
- De Simoni MG, 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;12(7):2623-33. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00140.x
- Oby E, Janigro D. The blood-brain barrier and epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(11):1761-74. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00817.x
- Van Vliet EA, da Costa Araujo S, Redeker S, et al. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2007;130(2):521-34. doi: 10.1093/brain/awl318
- Juhász G, Erdi B, Sass M, Neufeld TP. Atg7-dependent autophagy promotes neuronal health, stress tolerance, and longevity but is dispensable for metamorphosis in *Drosophila*. *Genes Development*. 2007;21(23):3061-6. doi: 10.1101/gad.1600707
- Marchi N, Fan Q, Ghosh C, et al. Antagonism of peripheral inflammation reduces the severity of status epilepticus. *Neurobiol Dis*. 2009;33(2):171-81. doi: 10.1016/j.nbd.2008.10.002
- Vezzani A, Moneta D, Richichi C, et al. Functional role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in seizures. *Adv Exp Med Biol*. 2004;548:123-33. doi: 10.1007/978-1-4757-6376-8\_10
- Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun*. 2008;22(6):797-803. doi: 10.1016/j.bbi.2008.03.009
- Diamond ML, Ritter AC, Failla MD, et al. IL1b associations with posttraumatic epilepsy development: A genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia*. 2014;55(7):1109-19. doi: 10.1111/epi.12628
- Кетлинский СА, Симбирцев АС. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант; 2008. 552 с. [Ketlinskij SA, Simbircev AS. *Tsitokiny* [Cytokines]. St. Petersburg: Foliant; 2008. 552 p. (In Russ.)].
- Симбирцев АС. Интерлейкин-1. Физиология. Патология. Клиника. Санкт-Петербург: Фолиант; 2011 [Simbircev AS. *Interleukin-1. Fiziologiya. Patologiya. Klinika* [Interleukin-1. Physiology. Pathology. Clinic]. St. Petersburg: Foliant; 2011. (In Russ.)].
- Samland H, Huitron-Resendiz S, Masliah E, et al. Profound increase in sensitivity to glutamatergic but not cholinergic agonist induced seizures in transgenic mice with astrocyte production of IL 6. *J Neurosci Res*. 2003;73(2):176-87. doi: 10.1002/jnr.10635
- Yuhás Y, Weizman A, Ashkenazi S. Bidirectional concentration-dependent effects of tumor necrosis factor alpha in *Shigella dysenteriae*-related seizures. *Infect Immun*. 2003;71(4):2288-91. doi: 10.1128/iai.71.4.2288-2291.2003
- Lehrner J, Kalchmayr R, Serles W, et al. Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure*. 1999;8(2):88-92. doi: 10.1053/seiz.1999.0272
- Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 Health Styles Survey. *Epilepsia*. 2006;47:1915-21. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00612.x
- Тиганов АС. Эпилепсия. В кн.: Тиганов АС, редактор. *Руководство по психиатрии: В 2-х томах*. Москва: Медицина; 1999. Т. 2. С. 12-56. [Tiganov AS. *Epilepsy*. In: Tiganov AS, editor. *Rukovodstvo po psichiatrii* [Manual of Psychiatry]. Moscow: Medicina; 1999. Vol. 2. P. 12-56 (In Russ.)].
- Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, et al. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am J Psychiatry*. 1993a;150(8):1189-93. doi: 10.1176/ajp.150.8.1189

28. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, et al. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatr Res*. 1993b;49(1):11-27. doi: 10.1016/0165-1781(93)90027-e
29. Song CX, Szulwach E, Fu Y, et al. Selective chemical labeling reveals the genome-wide distribution of 5-hydroxymethylcytosine. *Nat Biotechnol*. 2011;29(1):68-72. doi: 10.1038/nbt.1732
30. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(2):764-85. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.12.005
31. Zou JY, Crews FT. TNF alpha potentiates glutamate neurotoxicity by inhibiting glutamate uptake in organotypic brain slice cultures: neuroprotection by NF kappa B inhibition. *Brain Res*. 2005;1034(1-2):11-24. doi: 10.1016/j.brainres.2004.11.014
32. Wahab A. Difficulties of treatment and management of epilepsy and challenges of new drug development. *Pharmaceuticals*. 2010;3:2090-110. doi: 10.3390/ph3072090
33. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
34. Гусев ЕИ, Гехт АБ. Эпилепсия и дизрегуляторная система. В кн.: Гусев ЕИ, Крыжановский ГН, редакторы. *Дизрегуляторная патология нервной системы*. Москва: Медицинское информационное агентство; 2009. С. 196-214 [Gusev EI, Geht AB. Epilepsy and dysregulation system In: Gusev EI, Kryzhanovskiy GN. *Dizreguljacionnaja patologija nervnoj sistemy* [Disinfection pathology of the nervous system]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009. P. 196-214. (In Russ.)].
35. Ettinger A, Reed M, Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*. 2004;63:1008-14. doi: 10.1212/01.wnl.0000138430.11829.61
36. Болдырев АИ. Эпилепсия у взрослых. Москва: Медицина; 1971. 368 с. [Boldyrev AI. *Epilepsiya u vzroslykh* [Epilepsy in adults]. Moscow: Medicina; 1971. 368 p. (In Russ.)].
37. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh zhen-shchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachey* [Epilepsy in children and adult women and men: A Guide for Physicians]. Moscow: Medicina; 2010. 720 p. (In Russ.)].
38. Vezzani A, Moneta D, Conti M, et al. Powerful anticonvulsant action of IL1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc Nat Acad Sci*. 2000;97(21):11534-9. doi: 10.1073/pnas.190206797
39. Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004;5:826-40. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.08.003
40. Егорова ВН, Попович АМ, Бабаченко ИВ и др. Интерлейкин-2: обобщенный опыт клинического применения. Санкт-Петербург: Ультра Принт; 2012. 98 с. [Egorova VN, Popovich AM, Babachenko IV, et al. *Interleukin-2: obobshchennyj opyt klinicheskogo primeneniya* [Interleukin-2: generalized clinical experience]. St. Petersburg: Ul'tra Print; 2012. 98 p. (In Russ.)].
41. Cardona AE, Li M, Liu L, et al. Chemokines in and out of the central nervous system: much more than chemotaxis and inflammation. *J Leuk Biol*. 2008;84(3):587-94. doi: 10.1189/jlb.1107763
42. Huang Z, Dauer DJ, Ha GK, et al. Interleukin-2 deficiency-induced T cell autoimmunity in the mouse brain. *Neurosci Lett*. 2009;463(1):44-8. doi: 10.1016/j.neulet.2009.07.013
43. Sapolsky RM. Is impaired neurogenesis relevant to the affective symptoms of depression? *Biol Psychiatr*. 2004;56(3):137-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.04.012
44. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*. 2012;64(2):238-58. doi: 10.1124/pr.111.005108
45. LaFrance WC Jr, Leaver K, Stopa EG, et al. Decreased serum BDNF levels in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2010;75(14):1285-91. doi: 10.1212/wnl.0b013e31820e44fb
46. Isackson PJ, Huntsman MM, Murray KD, Gall CM. BDNF mRNA expression is increased in adult rat forebrain after limbic seizures: temporal patterns of induction distinct from NGF. *Neuron*. 1991;6:937-48. doi: 10.1016/0896-6273(91)90234-q
47. Binder DK, Routbort MJ, McNamara JO. Immunohistochemical evidence of seizure-induced activation of trk receptors in the mossy fiber pathway of adult rat hippocampus. *Neurosci*. 1999;19:4616-26. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-11-04616.1999
48. Dombrowsky SM, Desai SV, Marrini M, et al. Overtreatment of multidrug resistance genes in endothelial cells from patients of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:1501-6. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.12301.x
49. McNamara JO, He XP, Kotloski R. How to prevent the development of spontaneous recurrent seizures? The neurotrophin receptor TrkB is required for epileptogenesis in the kindling model. *Epilepsy Res*. 2006;69:216-9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.12301.x
50. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Ann Rev Neurosci*. 2001;24:677. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677
51. Иванова СА, Федоренко ОЮ, Смирнов ЛП, Семке АВ. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013;(1):12-6 [Ivanova SA, Fedorenko OYu, Smirnov LP, Semke AV. Search for biomarkers and development of pharmacogenetic approaches to personalized therapy of patients with schizophrenia. *Sibirskij Vestnik Psichiatrii i Narkologii*. 2013;(1):12-6 (In Russ.)].
52. Costigliola V, Gahan P, Golubnitschaja O. Predictive medicine as the new philosophy in health care. In: Golubnitschaja O, editor. *Predictive Diagnostics and Personalized Treatment: Dream or Reality*. New York: Nova Science Publishers; 2009. P. 1-3.
53. Jain KK. Role of nanobiotechnology in the development of personalized medicine. *Nanomed*. 2009;4:249-52. doi: 10.1159/000319928
54. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*. 2005;46(11):1724-43. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00298.x
55. Librizzi L, Ravizza T, Vezzani A, de Curtis M. Expression of IL1 beta induced by epileptiform activity in the isolated guinea pig brain in vitro. *Epilepsia*. 2010;51(Suppl. 4):18.
56. Siv M. Role of Inflammation in Epilepsy and Treatment with IVIg. Wingate University School of Pharmacy, 5.17. 2010. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ice-epilepsy.org/role-of-inflammation-in-epilepsy-and-treatment-with-ivig.html>
57. Коляскина ГИ. Иммунология в психиатрии. В кн.: Тиганов АС, редактор. *Руководство по психиатрии*. В 2-х томах. Москва: Медицина; 1999. Т. 1. С. 60, 190-211 [Koljaskina GI. Immunology in Psychiatry. In: Tiganov AS, editor. *Rukovodstvo po psichiatrii* [Manual of Psychiatry]. Moscow: Medicina; 1999. Vol. 1. P. 190-211 (In Russ.)].
58. Ветлугина ТП, Семке ВЯ. Клиническая психонейроиммунология на современном этапе. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2003;(1):34-6 [Vetlugina TP, Semke VY. Clinical psychoneuroimmunology at the present stage. *Sibirskij Vestnik Psichiatrii i Narkologii*. 2003;(1):34-6 (In Russ.)].
59. Коляскина ГИ, Секирина ТП, Андросова СГ и др. Иммунная система при шизофрении. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2003;(1):21-4 [Koljaskina GI, Sekirina TP, Androsova SG, et al. Immune system in schizophrenia. *Sibirskij Vestnik Psichiatrii i Narkologii*. 2003;(1):21-4 (In Russ.)].
60. Козловская ГВ, Ключник ТП, Калинина МА и др. Предварительные результаты применения нового иммуномодулятора ронколейкина в комплексной терапии детей, больных шизофренией. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2005;7(5):259-62 [Kozlovskaja GV, Kljushnik TP, Kalinina VA, et al. Preliminary results of application of new immunomodulator Roncoleukin in complex therapy of children with schizophrenia. *Psichiatriya i Psihofarmakoterapiya*. 2005;7(5):259-62 (In Russ.)].

61. Хайрулина РМ. Ронколейкин в педиатрической практике. Опыт применения, перспективы использования: методические рекомендации. Уфа; 1998. 26 с. [Hajrulina RM. *Ronkoleykin v pediatricheskoy praktike. Opyt primeneniya, perspektivy ispol'zovaniya: metodicheskie rekomendatsii* [Roncoleukin in pediatric practice. Experience of application, prospects of use: methodical recommendations]. Ufa, 1998. 26 p. (In Russ.)].
62. Козлов ВК. Ронколейкин, биологическая активность, иммунокорректирующая эффективность и клиническое применение. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГУ; 2002. 84 с. [Kozlov VK. *Ronkoleykin, biologicheskaya aktivnost', immunokorrigiruyushchaya effektivnost' i klinicheskoe primeneniye* [Roncoleukin, biological activity, immunocorrecting efficacy and clinical application]. St. Petersburg: Publishing house of SPbSU; 2002. 84 p. (In Russ.)].
63. Фисенко НС, Морозов НМ, Саядова ЗС. Возможности фармакологической коррекции Ронколейкином иммунорегуляторных взаимодействий у пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза. Цитокины и воспаление. 2002;1(2):103 [Fisenko NS, Morozov NM, Sajadova ZS. Possibilities of pharmacological correction of Roncoleukin immunoregulatory interactions in patients with a remitting form of multiple sclerosis. *Citokiny i Vospalenie*. 2002;1(2):103 (In Russ.)].
64. Козлов ВК. Иммунопатогенез и цитокинотерапия хирургического сепсиса: пособие для врачей. Санкт-Петербург: Изд-во «Ясный Свет»; 2002. 48 с. [Kozlov VK. *Immunopatogenez i tsitokinoterapiya khirurgicheskogo sepsisa: posobie dlya vrachey* [Immunopathogenesis and cytokine therapy of surgical sepsis: a manual for physicians]. St. Petersburg: Ysnyi Svet; 2002. 48p. (In Russ.)].
65. Курманова ГМ, Рамазанова ШХ, Мажитова ЗХ. Опыт применения Ронколейкина у детей, больных бронхиальной астмой в приступный период. Медицинская иммунология. 2003;5(3-4):233 [Kurmanova GM, Ramazanova ShH, Mazhitova ZH. Experience in the use of Roncoleukin in children with bronchial asthma during the offensive period. *Medicinskaja Immunologija*. 2003;5(3-4):233 (In Russ.)].
66. Егорова ВН, Попович АМ. Ронколейкин®: результаты клинических испытаний. Санкт-Петербург: Альтернативная полиграфия; 2004. 48 с. [Egorova VN, Popovich AM. *Ronkoleykin®: rezul'taty klinicheskikh ispytaniy* [Roncoleukin®: results of clinical trials]. St. Petersburg: Al'ternativnaya poligrafiya; 2004. 48 p. (In Russ.)].
67. Крыжановский ГН, Гусев ЕИ, Гехт АБ. Фундаментальные механизмы и общие закономерности дизрегуляторной патологии нервной системы. В кн.: Гусев ЕИ, Крыжановский ГН, редакторы. Дизрегуляторная патология нервной системы. Москва: Медицинское информационное агентство; 2009. С. 196-214 [Kryzhanovskij GN, Gusev EI, Geht AB. Fundamental mechanisms and general patterns of dysregulatory pathology of the nervous system. In: Gusev EI, Kryzhanovskiy GN, editors. *Dizreguljacionnaja patologija nervnoj sistemy* [Disregulatory pathology of the nervous system]. Moscow: Medical News Agency; 2009. P. 196-214 (In Russ.)].
68. Егоренкова ЕВ, Розентул АШ, Смолянинов АБ. Индивидуальные психологические особенности больных цереброваскулярной болезнью на фоне цитокиновой терапии. Нейроиммунопатология. 2003;1(2):49-50 [Egorenkova EV, Rozentul ASh, Smoljaninov AB. Individual psychological features of patients with cerebrovascular disease on the background of cytokine therapy. *Nejroimmunopatologija*. 2003;1(2):49-50 (In Russ.)].
69. Mahendran R, Chan YH. Interleukin-2 levels in chronic schizophrenia patients. *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33(3):320-3.

Поступила 11.03.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.