

## РОЛЯ НА ИМУНИТЕТА И НЕВРОВЪЗПАЛЕНИЕТО В ПАТОГЕНЕЗАТА НА ЕПИЛЕПСИЯТА

*Е. Харитов, Е. Ангелеска и Н. Бояджиева*

*Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет – София*

## ROLE OF IMMUNITY AND NEUROINFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF EPILEPSY

*E. Haritov, E. Angeleska and N. Boyadjieva*

*Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, MU – Sofia*

**Резюме.** Епилепсията е едно от най-честите хронични мозъчни заболявания, засягащо около 1% от хората в световен мащаб. Експериментални и клинични данни доказват позитивна обратна връзка между невровъзпалението и епилептогенезата. Епилептичната активност води до повишаване на ключови инфламаторни медиатори и активира имунните отговори в мозъка. Това от своя страна увеличава невроналната възбудимост и вероятността от поява на рекурентни спонтанни гърчове. В обзора се описват данни от предклинични и клинични изследвания, които показват ролята на невровъзпалението в патогенезата на епилепсията. Разгледани са различни проинфламаторни молекулярни пътища, включително IL-1R/TLR, които са въвлечени в имунния отговор на мозъка вследствие на гърчове. Описани са имунните механизми на епилептогенезата. Инфламаторни медиатори, като цитокини и простагландини, са терапевтични таргети за разработване на нови антиепилептични лекарства, които повлияват патогенетичния ход на епилепсията.

**Ключови думи:** епилепсия, епилептогенеза, имуен отговор, невровъзпаление, проинфламаторни цитокини

**Адрес за кореспонденция:** Д-р Е. Харитов, Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет, ул. "Здраве 2", 1431 София, e-mail: [evgeniharitov@gmail.com](mailto:evgeniharitov@gmail.com)

*Summary.* Epilepsy is one of the most common chronic brain disorders, that affects 1% of the human population. Experimental and clinical studies suggest that there is a positive feedback cycle between neuroinflammation and epileptogenesis. Epileptic activity lead to increase of key inflammatory mediators and activates immune responses in the brain. This in turn promotes the neuronal excitability and the likelihood of recurrent spontaneous seizures. In this review we describe data of preclinical and clinical studies, wich showed the role of neuroinflammation in the pathogenesis of epilepsy. We discussed several proinflammatory pathways, like IL-1R/TLR signaling cascade, wich are involved in the immune response of the brain after seizures. Finally we highlighted the immune mechanisms of epileptogenesis. Inflammatory mediators, such cytokines and prostaglandins could be therapeutic targets for the development of new antiepileptic drugs, wich influence on pathogenetic course of epilepsy.

*Key words:* epilepsy, epileptogenesis, immune response, neuroinflammation, proinflammatory cytokines

*Address for correspondence:* E. Haritov, MD, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, 2 Zdrave St., Bg – 1431 Sofia, e-mail: [evgeniharitov@gmail.com](mailto:evgeniharitov@gmail.com)

### ВЪВЕДЕНИЕ

Епилепсията е едно от най-честите хронични мозъчни заболявания, което се характеризира със спонтанни рекурентни гърчове, когнитивен дефи-

цит и невропсихиатрични коморбидности [4, 13, 18]. Болестта засяга 1% от човешката популация от различни възрасти, пол и етноси. Въпреки наличието на повече от 20 антиепилептични лекарства (АЕЛ), при 30-50% от пациентите се установява не-

задоволителен контрол над гърчовете. Тъй като се приема, че епилептогенната активност е проява на неконтролирана невронална хипервъзбудимост в мозъка, по-голямата част от съществуващите АЕЛ въздействат върху невронални структури, като йонни канали, ГАМК и глутаматергични рецептори.

Изследванията на епилепсията, които проучват единствено невронални механизми в патогенезата на заболяването, не могат да дадат обяснение на въпроси, свързани с много по-сложните механизми на епилептогенезата. Това е процес, при който в резултат на едно патогенно увреждащо събитие, обикновено в ранна възраст, се отключва поредица от промени в мозъка на клетъчно, субклетъчно и молекулярно ниво. След различен по продължителност латентен период мозъкът се превръща в епилептичен с предиспозиция за поява на спонтанни рекурентни гърчове. Голям брой клинични и преклинични изследвания показват, че епилептогенезата е свързана както с невронални структури, така и с ненеуронални клетъчни елементи, като глиални клетки [24], мозъчни съдове и проникващи в мозъка левкоцити от периферията [12].

Нарушената глиална функция се очертава като ключов компонент в механизмите на епилептогенеза, ролята на ненеуронални клетки в този процес и участието на невровъзпалението. Хронично активирани микроглия и астроцити вероятно формират епилептични локуси в мозъка [4]. Механизмите, по които глията участва в процеса на епилептогенеза, включват усилен невронална възбудимост и поддържане на невровъзпаление. Въпреки научните представи, че мозъкът е зона, лишена от имунни функции поради наличие на ХЕБ и липса на лимфен дренаж, проучвания в последните години показват ключовата роля на имунните отговори в мозъка в иницирането и поддържането на епилептичната активност [20]. Хроничното невровъзпаление снижава гърчовия праг, което от своя страна усилва невроналната възбудимост. Това се осъществява чрез модификация на невроналните канали, промени в невротрансмитерното освобождаване и регулация на пермеабилитета на ХЕБ [24].

Съществуващите АЕЛ имат само симптоматичен ефект върху гърчовете и не повлияват изграждащата се предиспозиция към спонтанни рекурентни гърчове в хода на епилептогенезата. Това показва необходимост от разработване на нови терапевтични стратегии, повлияващи самия ход на епилепсията и въздействащи върху механизми в основата на заболяването, а не само върху симптомите. Съвременните изследвания на епилепсията все повече проучват антиинфламаторните ефекти на АЕЛ с презумцията,

че те имат по-голямо значение за терапевтичните им ефекти в сравнение с чисто невроналните им въздействия. Така например е установено, че карбамазепин и леветирацетам редуцират експресията на инфламаторни медиатори в глиални клетъчни култури [10, 17]. Част от антиконвулсивните ефекти на леветирацетам се свързват с потискане на астроглиалната активация от инфламаторните медиатори.

В допълнение на гореописаните механизми, все по-голяма роля се отдава и на променената функция на ХЕБ и значението ѝ за нарушената невронална функция. Нарушаването на целостта на ХЕБ води до изтичане на серумни протеини и левкоцитна инвазия в мозъка. Установява се, че проникналите инфламаторни клетки имат свойството да снижават гърчовия праг [4, 9, 22, 23].

От изложеното дотук може да се обобщи, че невровъзпалението е ключов фактор в етиологията на епилепсията, който потенцира нейния патогенетичен ход (епилептогенеза). В хода на този процес биват привлечени както вроденият, така и придобитият имунитет, с участие както на мозъчните имунни клетки, така и на левкоцити, инфилтрирали мозъка от периферията [2].

Активирането на вродения имунитет води до вътреклетъчна стимулация на няколко молекулярни пътя: 1) IL-1R receptor/toll-like receptor (IL-1R/TLR) сигналния път, чрез свързване и активиране на т.нар. TLR рецептори от екзогенни лиганди (pathogen-associated molecular pattern – PAMP), или ендогенни, освобождавани от увредените неврони (damage-associated molecular pattern – DAMP); 2) Активация на циклооксигеназа-2 (COX-2) каскадата; 3) Активиране на TGF-beta/Smad молекулярния път. Инфламаторните медиатори от тези молекулярни пътища, свързани с вродения имунитет ремоделират ХЕБ, повишават пермеабилитета и увеличават адхезията на левкоцитни адхезионни молекули към ендотела. Това води до привличане на левкоцити от периферията и активиране на придобитият имуноен отговор.

В обзора са описани съвременни научни доказателства от клинични и експериментални проучвания за ролята на мозъчното възпаление в хода на епилептогенезата. Разгледана е реципрочната връзка между възпалението и епилептогенната активност. Описани са предполагаеми механизми в основата на епилептогенезата и възможностите за терапевтичното им повлияване.

### **ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ, ДОКАЗВАЩИ РОЛЯТА НА НЕВРОВЪЗПАЛЕНИЕТО В ПАТОГЕНЕЗАТА НА ЕПИЛЕПСИЯТА**

Експерименталните модели на епилепсия дават голям брой доказателства за ролята на имунитета в патогенезата на епилепсията, модулиране

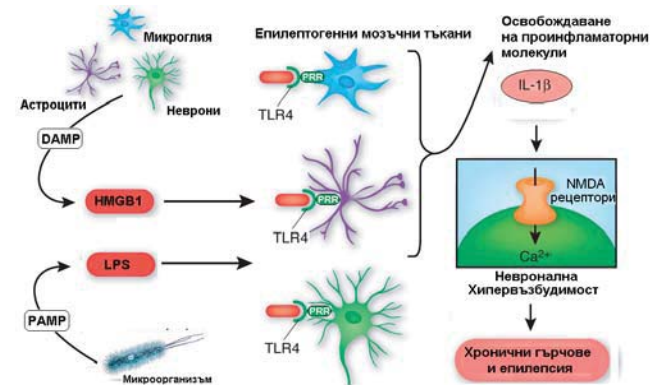
на гърчовия праг и изграждане на хипервъзбудими невронални мрежи [14]. Прилагането на инфламаторни и антиинфламаторни агенти на гризачи се използва широко за оценка на влиянието им върху различни параметри на епилептичната активност. Това дава възможност за по-детайлно изучаване ролята на възпалението в епилептогенезата. Чрез прилагане на химични агенти или електрическа стимулация и предизвикване на гърчове се установява масивна инфламаторна реакция в мозъка на експерименталните животни [19]. Друг подход е използване на генномодифицирани животни с нарушени или конститутивно хиперактивирани имунорегулаторни пътища. Чрез имунохистохимични изследвания върху срезове на засегнати от епилепсия мозъчни тъкани се установява, че голяма част от мозъчните клетки, като микроглия, астроцити, неврони, са включени във вълни на невровъзпаление и са свързани с индукция на гърчовете.

IL-1R/TLR сигналният трансдукционен път е един от първите активирани молекулярни пътища в микроглиалните клетки. Той има ключово значение за активирането на вродения имунитет. Вследствие на активиране на глията от бактериални, вирусни, клетъчни увреждания, исхемия или гърчове се установява up-regulation на TLR рецепторите [25]. От друга страна, активирането на тези рецептори чрез прилагане на липополизахарид (LPS) е широко използван експериментален модел за изследване имунния отговор на мозъка към възпалителни стимули. LPS е бактериален ендотоксин, който стимулира микроглията и секрецията на проинфламаторни цитокини. Установено е, че LPS е екзогенен лиганд и активатор на TLR4 рецепторите в микроглията (фиг. 1). В резултат на активирането на този тип рецептори се увеличават продукцията и нивата на проинфламаторните цитокини, като IL-1-beta и TNF-alpha.

Ролята на IL-1-beta в патогенезата на епилепсията се доказва в *in vitro* изследвания. Установени са повишени нива и активацията на IL-1-beta рецепторите в резултат на първично патогенно събитие (напр. status epilepticus, мозъчна травма), което довежда до повишена невронална възбудимост. Стимулирането на рецепторите за IL-1-beta предизвиква фосфорилиране на NR2B субединицата на NMDA рецепторите. Това довежда до повишен инфлукс на Ca и повишаване на невроналната възбудимост. Тези данни са доказателство за връзката на този проинфламаторен цитокин и невроналната възбудимост.

TLR рецепторите разпознават общи (висококонсервативни) структури в мембраната на патогенни (PAMP), както и на ендогенни молекули, наречени „опасни сигнали“, които се отделят от увре-

дени или стресирани клетки (DAMP) [7, 17]. Тези общи по структура компоненти от патогенен произход са т.нар. pathogen associated molecular pattern, или PAMP (фиг. 1).



**Фиг. 1.** PAMP и DAMP молекули и ролята им за епилептогенезата. Свързването на молекули от патогенен (PAMP) и непатогенен (DAMP) произход с TLR4 рецепторите довежда до освобождаване на проинфламаторни субстанции (IL-1-beta), които активират NMDA рецепторите. Това довежда до невронална хипервъзбудимост и активиране хода на епилептогенезата

Освен PAMP, както бе споменато, TLR рецепторите се активират и от DAMP – т.нар. „опасни сигнали“, които се отделят от увредените в резултат на гърчовете от невроните и глията. Тези ендогенни лиганди за TLR4 рецепторите по същия начин, както PAMP активират TLR рецепторите. Това, както бе описано по-горе, увеличава невроналната възбудимост. Отделяните от стресирани неврони молекули, като high mobility group box 1 (HMGB1), са прототип на DAMP. В експерименталните модели за предизвикване на невровъзпаление чрез прилагане на LPS се предполага, че екзогенно приложеният LPS е аналог на отделяните от стресирани неврони HMGB1. Описаните дотук данни показват ролята на IL-1R/TLR сигналния път в патогенезата на епилепсията в експериментални модели и доказват, че в резултат на гърчовете в мозъка на експерименталните животни се активират молекулярни пътища, свързани с невровъзпалението, които повишават невроналната възбудимост. Оформя се порочен кръг, в който епилептичната активност активира невровъзпалението, а то от своя страна усилва гърчовата активност.

Активирането на IL-1R/TLR сигналния трансдукционен път в мозъка вследствие на експериментални гърчове често се последва и от активация на COX-2 каскадата в невроните. Доказано е, че експерименталната аблация на COX-2 след индукция на гърчове има невропротективен ефект и води до понижаване в нивата на проинфламаторните цитокини, отделяни от глията. От друга страна, се уста-

новява, че конститутивната инхибиция на COX-2, не потиска рекурентните гърчове [11]. Тези данни не дават основание да се допусне, че индукцията на COX-2 в невроните води до усилване на епилептогенезата.

Друг механизъм, свързващ невровъзпалението с епилепсията в експериментални модели, е свързан с участието на серумните албумини в този процес. След индукция на status epilepticus се установяват повишени нива на серумни албумини в мозъка, което се свързва с това, че в резултат на епилептогенна активност се нарушава интегритетът на ХЕБ. Екстравазацията на албумини в мозъчната кора в резултат на нарушена цялост на ХЕБ води до активация на TGF-beta сигналния път в астроцитите и усилва локалното възпаление. Предполага се, че този вид възпалителен отговор в мозъка индуцира нова вълна от невронална хиперактивация. Това от своя страна води до ново отделяне на DAMP и допълнително стимулиране на възпалението в мозъка. Описаните механизми показват позитивни обратни връзки между гърчове, неврони, микроглия и имунен отговор в мозъка. Те са доказателства от експериментален характер за активиране на невровъзпалението в мозъка и ролята му в патогенезата на епилепсията.

От изложените факти от експериментални изследвания се оформят няколко извода: 1. Рекурентните гърчове предизвикват мозъчно възпаление. 2. Невроналната некроза, която се предизвиква от епилептичната активност, не е задължително условие за развитието на невровъзпаление; по-скоро освобождаването на проинфламаторни цитокини допринася за загубата на неврони [1]. 3. Индуцираното от гърчовете възпаление е дълготрайно и съществува дни след края на гърчовете [5], което показва инсуфициентност на ендогенните антиинфламаторни механизми. 4. В модели на епилепсия, предизвикани чрез status epilepticus, мозъчна травма, или пролонгирани фебрилни гърчове, възпалението предхожда началото на спонтанните гърчове, доказвайки, че неконтролираното възпаление допринася за развитието на епилептогенезата [16]. В генетични изследвания в модели на епилепсия при гризачи, проследяващи транскрипцията на проинфламаторни гени, се установява, че инфламаторният отговор в мозъка е биологичният процес, който в най-голяма степен е активиран в т.нар. епилептогенна фаза (т.е. периода между първоначалната мозъчна увреда и появата на спонтанни рекурентни гърчове) на епилепсията. 5. Фармакологичното блокиране на специфични проинфламаторни сигнални пътища (напр. IL-1R/TLR, COX-2) редуцира експерименталните гърчове [20].

Изброените дотук изводи относно невровъзпалението показват, че мозъчното възпаление стимулира появата на спонтанни рекурентни гърчове и е основен компонент на епилептогенезата, а не само епифеномен на епилептичната патология.

### **КЛИНИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ, ДОКАЗВАЩИ РОЛЯТА НА НЕВРОВЪЗПАЛЕНИЕТО В ПАТОГЕНЕЗАТА НА ЕПИЛЕПСИЯТА**

1) Ефективността на кортикостероидите и ад-ренокортикотропния хормон (АСТН) в лечението на някои резистентни форми на епилепсия в педиатрията е едно от първите доказателства за участие на имунни механизми в етиологията и патогенезата ѝ [15]. При лечението на някои рефракторни епилептични енцефалопатии, като синдрома на Уест, синдрома на Дравет, синдрома на Ленокс-Густо, се отбелязва значително подобряване на контрола над гърчовете при пациентите, лекувани с АСТН [6].

2) Освен прилагането на АСТН, клиничното приложение на интравенозен гамаглобулин (IVG) и позитивният му ефект върху епилептогенната активност се разглеждат като друго клинично доказателство за участие на възпалението в патогенезата на епилепсията. Механизмът на IVG включва супресия на проинфламаторните цитокини, потискане на вродения имунен отговор чрез инхибиране на фагоцитозата от антиген-презентиращите клетки, както и неутрализиране на автоантителата. Установено е също, че нарушената цялост на ХЕБ в резултат на гърчовете допринася за проникването на IVG в мозъка и реализиране на имунни и невромодулиращи ефекти и потискане на гърчовата активност [3]. Прилагането на IVG при фармако-резистентна епилепсия изисква допълнителни изследвания с цел оптимизиране на терапевтичните резултати и дозовия режим.

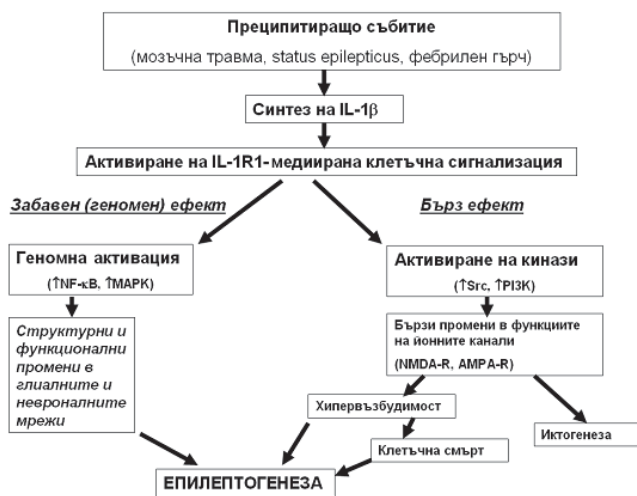
3) Потискането на т.нар. клетъчно-адхезионни молекули, участващи в лимфоцитния трафик, също показва терапевтична ефективност при епилепсия. Одобреното от FDA хуманизирано автоантитяло natalizumab, насочено към alpha4-beta1-интегрин и регулиращо лимфоцитната миграция във възпалените тъкани, има и антиепилептична активност при пациенти с мултипла склероза [7].

### **МЕХАНИЗМИ НА ЕПИЛЕПТОГЕНЕЗА, СВЪРЗАНИ С НЕВРОВЪЗПАЛЕНИЕ**

Разгадаването на имунните механизми, лежащи в основата на епилептогенезата, е от ключово значение за разработване на специфична имуно-терапия, която повлиява не само симптомите на

болестта, а също патогенетичния ход на епилепсията. В многобройни клинични и научни изследвания се доказва, че мозъчното възпаление стои в основата и активира хода на епилептогенезата. Същевременно освен тази патогенна роля на невровъзпалението се доказват и благотворни ефекти на този тип възпаление. То участва в невроналната регенерация и хомеостазата на нервните клетки. Тази двупосочна роля на невровъзпалението се доказва при болести, за които се предполага наличие на имунни механизми, като мултиплената склероза, болестта на Паркинсон и болестта на Алцхаймер. Необходими са допълнителни проучвания за разграничаване на благоприятните от патологичните ефекти на невровъзпалението.

Съвременните представи за имунните механизми на епилептогенезата включват участие в този процес както на мозъчни клетки (микроглия и астроцити), така и на периферни имунни клетки, проникващи в мозъка и по този начин активиращи вродения и придобития имунитет в мозъка. Предполага се, че в резултат на едно първоначално отключващо патогенно събитие в мозъка или периферията се инициира ходът на епилептогенезата. Предполага се, че IL-1-beta има ключова роля в този процес (фиг. 2).



**Фиг. 2. IL-1-beta и епилептогенеза.** Схема на поредицата от клетъчни, субклетъчни и молекулярни промени, показващи ефекта на IL-1-beta върху ЦНС, след продукцията и освобождаването му в резултат на първоначално патогенно събитие. Мозъчният IL-1-beta се продуцира основно от микроглията. Фактът, че клетките, продуциращи IL-1-beta, експресират IL-1 тип 1 рецептори (IL-1R1), показва, че този цитокин притежава автокринни и паракринни действия. Активацията на IL-1R1 от IL-1-beta води до два ефекта: 1) Класически геномен, свързан с транскрипционна активация на NF-κB и MAPK-свързани гени и със структурни и функционални промени в глията и невроналните клетки. 2) Бърз негеномен ефект, свързан с промяна на невроналната възбудимост, водещ до бързи промени в проводимостта на йонни канали, медицирано чрез въздействието върху кинази като Src-kinase и PI3K

Описват се както бързи ефекти, свързани с йонни канали и повишаване на невроналната възбудимост, така и забавени (геномни ефекти). Роля на пускови фактори може да имат фебрилни гърчове, травма, status epilepticus. Те активират възпалителна каскада в мозъка с активиране на главните имунни клетки в мозъка, каквито са микроглиалните клетки и астроцитите. В следващия етап на епилептогенезата тези клетки освобождават проинфламаторни цитокини, като TNF-alfa и IL-1-beta, както и описаните по-горе ендогенни молекули от увредените неврони, като HMBG1. Тези молекули, активирайки ендогенни пътища в невроните, увеличават инфлукса на Ca през NMDA рецепторите и по този начин повишават невроналната възбудимост. Дисрегулацията на йонните канали понижава гърчовия праг. Освен това се установява, че проинфламаторните цитокини стимулират хроничното освобождаване на невротоксични трансмитери и ограничават рециклирането на ГАМК рецепторите [8]. В описания дотук процес се включват и COX-2 и простагландините чрез мобилизиране на интрацелуларния Ca и увеличение на cAMP продукцията.

В зоните на невровъзпаление и хиперсинхронизирани невронални мрежи се установява нарушаване целостта на ХЕБ, с което се внасят албумини и калиеви йони в мозъка [21]. Освен това увеличената лимфоцитна адхезия към ендотелните клетки на ХЕБ стимулира инфилтрацията на периферни лимфоцити в мозъка. След проникването им в мозъка тези имунни клетки активират продукцията на свободни радикали и освобождават допълнително цитокини. Описаните процеси допълнително активират епилептогенезата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данните от клинични и експериментални изследвания в последното десетилетие установяват участието на възпалението в патогенезата на епилепсията. В този процес са включени както мозъчни клетки, така и периферни имунни клетки, проникващи в мозъка през увредената ХЕБ. Активираният имуноен отговор в мозъка намалява гърчовия праг, увеличава невроналната възбудимост, води до дисфункция на ХЕБ и в крайна сметка стимулира епилептогенезата. Въпреки напредъка в изясняване ролята на имунния отговор и възпалението в патогенезата на епилепсията, ефективна терапия, насочена към нарушените имунни механизми в мозъка, все още липсва.

Нови изследвания доказват, че активацията на IL-1R/TLR сигналния трансдукционен път в невроните в резултат на мозъчна увреда или status

epilepticus има ключова роля за хода на епилептогенезата и поява на спонтанни рекурентни гърчове в хроничната фаза на епилепсията. В тази активация участват както освобождавани от микроглията проинфламаторни цитокини като IL-1-beta и TNF-alfa, така и ендогенни молекули, като HMGB1, секретирани от увредените неврони. Освен този сигнален трансдукционен път, се доказва и ролята на COX-2 и простагландините.

В заключение може да се обобщи, че фармакологичното повлияване на IL-1R/TLR молекулярната система, както и COX-2 каскадата се очертават като нови стратегии в антиепилептичната терапия и основа за бъдеща генерация от нови АЕЛ.

### БИБЛИОГРАФИЯ

1. Allan, S.M., Rothwell, N.J. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2, 2001, 734-744.
2. Banks, W. A. et Erickson, M. A. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiol. Dis.*, 37, 2010, 26-32.
3. Dalakas, M.C. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurological diseases. *Neurology*, 51, 1998, 2-8.
4. Devinsky, O. Effects of seizures on autonomic and cardiovascular function. *Epilepsy Currents*, 4, 2004, № 2, 43-46.
5. Dhote, F., Peinnequin, A., Carpentier, P. et al. Prolonged inflammatory gene response following soman-induced seizures in mice. *Toxicology*, 238, 2007, 166-176.
6. Engel, J. Jr. A proposed diagnostics scheme for people with epileptic Seizures and with epilepsy: report of the ILAET task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42, 2001, 796-803.
7. Fabene, P.F., Laudanna, C. et Constantin, G. Leukocyte trafficking mechanisms in epilepsy. *Mol. Immunol.*, 55, 2013, 100-104.
8. Ferguson, A.R., Christensen, R. N., Gensel, J.C. et al. Cell death after spinal cord injury is exacerbated by rapid TNF alpha-induced trafficking of GluR2 lacking AMPARs to the plasma membrane. *J. Neurosci.*, 28, 2008, 11391-11400.
9. Friedman, A., D. Kaufer et U. Heinemann. Blood-brain barrier break down-inducing astrocytic transformation: novel targets for the prevention of epilepsy. *Epilepsy Research*, 85, 2009, № 2-3, 142-149.
10. Haghikia, A., K. Ladage, D. Hinkerohe et al. Implications of anti-inflammatory properties of the anticonvulsant drug levetiracetam on aminocytocytes. *Journal of Neuroscience Research*, 86, 2008, № 8, 1781-1788.
11. Holtman, L., vanVliet, E. A., Edelbroek, P. M. et al. Cox-2 inhibition can lead to adverse effects in a rat model for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.*, 91, 2010, 49-56.
12. Greenwood, J., S. Etienne-Manneville, P. Adamson, et P. Couraud. Lymphocyte migration in to the central nervous system: implication of ICAM-1 signalling at the blood-brain barrier. *Vascular Pharmacology*, 38, 2002, № 6, 315-322.
13. Jones, J. E., J. K. Austin, R. Caplan et al. Psychiatric disorders in children and adolescent who have epilepsy. *Pediatrics in Review*, 29, 2008, № 2, 9-14.
14. Kulkarni, S. K. et Dhir, A. Cyclooxygenase in epilepsy: from perception to application. *Drugs Today (Barc.)*, 45, 2009, 135-154.
15. Mackay, M.T., Weiss, S.K., Adams Webber, T. et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*, 62, 2004, 1668-1675.
16. Marcon, J., Gagliardi, B., Balosso et al. Age-dependent vascular changes induced by status epilepticus in rat for brain: implications for epileptogenesis. *Neurobiol. Dis.*, 34, 2009, 121-132.
17. Matoth, I., F. Pinto, C. Sicsic, et T. Brenner. Inhibitory effect of carbamazepine on inflammatory mediators produced by stimulated glial cells. *Neuroscience Research*, 38, 2000, № 2, 209-212.
18. Pellock, J. M. Understanding co-morbidities affecting children with epilepsy. *Neurology*, 62, 2004, № 5, supplement 2, pp. 17-23.
19. Polascheck, N., Bankstahl, M. et Loscher, W. The COX-2 inhibitor parecoxib is neuroprotective but not antiepileptogenic in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Exp. Neurol.*, 224, 2010, 219-233.
20. Riazi, K., Galic, M.A. et Pittman, Q.J. Contributions of peripheral inflammation to seizures susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res.*, 89, 2010, 34-42.
21. Shlosberg, D., Benifla, M., Kaufer, D. et Friedman, A. Blood-brain barrier break down as a therapeutic target in traumatic brain injury. *Nat. Rev. Neurol.*, 6, 2010, 393-403.
22. Vezzani, A., J. French, T. Bartfai, et T. Z. Baram. The role of inflammation in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 7, 2011, № 1, 31-40.
23. Viviani, B., F. Gardoni et M. Marinovich. Cytokines and Neuro-nal Channels in Health and Disease, *International Review of Neurobiology*, 82, 2007, 247-263.
24. Wetherington J., G. Serrano et R. Dingledine. Astrocytes in the epileptic brain. *Neuron*, 58, 2008, № 2, 168-178.
25. Zurolo, E., Iyer, A., Maroso, M. et al. Activation of Toll-like receptor, RAGE and HMGB1 signalling in malformations of cortical development. *Brain*, 134, 2011, 1015-1032.