

## Новое в эпилептологии



Рубрику ведет

**Бабкина Юлия Андреевна** – к.мед.н., невролог, врач функциональной диагностики, научный сотрудник ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», медицинского центра «НЕЙРОН», г. Харьков. Материал публикуется при поддержке Украинской противоэпилептической лиги.

Адрес для корреспонденции:  
[paraboloid@i.ua](mailto:paraboloid@i.ua)

Уважаемые коллеги, вашему вниманию представляется статья «Leptin: role over central nervous system in epilepsy», авторов L. Mora-Muñoz et al., опубликованная в журнале *BMC Neuroscience* (2018; 19 (1): 51).

Эпилепсия — это хроническое неврологическое заболевание, которым страдает около 50 млн людей во всем мире. Его распространенность среди населения в среднем в мире составляет 4–10 на 1 тыс. человек, а в странах с низким и средним уровнем доходов достигает 7–14 на 1 тыс. человек.

Активная эпилепсия (более одного неспровоцированного припадка в предыдущие 5 лет или во время использования последних противоэпилептических препаратов — в данном случае речь

идет об уже установленном диагнозе эпилепсия) в среднем составляет 12,4 (в пределах от 5,1 до 57) на 1 тыс. человек.

Центральная нервная система (ЦНС), в частности гипоталамус, действует как регуляторщик аккумуляции и потребления энергии. Адипоциты, наиболее важные функциональные единицы жировой ткани, выделяют адипокины, в том числе лептин, которые регулируют энергетический баланс.

Роль лептина в регулировании потребления пищи и баланса энергии на уровне гипоталамуса хорошо изучен, и в настоящее время исследуется его участие в высшей деятельности ЦНС, так как существуют данные его влияния на судорожную активность.

Авторами был проведен обзор литературы по базам данных Pubmed, Science Direct, Elsevier ResearchGate и Scielo по критериям:

- экспериментальные исследования,
- обзоры,
- систематические обзоры.

В частности, исключались статьи, посвященные отдельным клиническим случаям), опубликованные в период с января 1997 г. по январь 2018 г. на английском, испанском и португальском языках. Исследования проводились с использованием терминов: «медицинские тематические рубрики», «эпилепсия», «лептин», «жировая ткань», «гипоталамус».

Два соавтора из группы отдельно оценивали найденные исследования на соответствие критериям включения, проверяя название и абстракты, а в случаях разногласий в дискуссию приглашались другие соавторы и анализировались полные статьи. В общей сложности по ключевым словам было выявлено 226 тыс. 925 статей, из которых отобрано 65 материалов. Из-за характеристик и неоднородности источников метаанализ не проводился, а был составлен повествовательный отчет с наиболее важными данными.

Лептин, белок 16 кДа, кодируемый геном *Ob*, регулирует массу тела, уменьшает аппетит и контролирует потребление пищи. Выработке лептина способствуют инсулин, глюкокортикоиды,

собственно лептин и другие гормоны через ключевой фактор транскрипции FOSL2.

Существует шесть изоформ рецептора лептина (*Ob-Ra*, *Ob-Rb*, *Ob-Rc*, *Ob-Rd*, *Ob-Re* и *Ob-Rf*), которые являются результатом альтернативного сплайсинга *PNK* и разделяются на короткие, длинные и секретируемые формы. *Ob-Rb* выделяется как единственный полноразмерный внутриклеточный тип рецептора, способный активировать внутриклеточные сигнальные каскады. Как только лептин связывается с *Ob-Rb*, он вызывает аутофосфорилирование нерцепторной тирозинкиназы (*JAK-2*). Образованный при этом тирозин редуцирует остатки внутриклеточного домена *Ob-Rb* и, в зависимости от количества остаточного тирозина (*Tyr*), инициирует различные внутриклеточные ответы.

При фосфорилировании *Tyr 985* инициируется сигнальный каскад с набором домена *Src homology 2 (SH2)*, что опосредованно внеклеточной сигнально-регулируемой киназой (*ERK*). В частности, *ERK* фосфорилируется с помощью *SH2*-содержащей тирозинспецифической белковой фосфатазы (*SPH2*) и рецептор-связывающего белка фактора роста, содержащего *SH2* адаптер (*GRB2*). Этот процесс связан с энергетическим гомеостазом и проходит до тех пор, пока не блокируется прерыванием симпатической активации бурой жировой ткани (*BAT*) и дерегулированием ее действий, связанных с чувством голода и контролем веса.

При фосфорилировании остатка *Tyr 1077* происходит активация транскрипции *5 (STAT-5)*, а при фосфорилировании остатка *Tyr 1138* — активация *STAT 3*. Кроме того, *STAT* фосфорилирование приводит к димеризации с последующей транслокацией к ядру, что влияет на транскрипцию генов, участвующих в энергетическом балансе, таких как проопиомеланокортин (*POMC*). Белок *POMC* при расщеплении в конечном итоге дает анорексигенный  $\alpha$ -меланоцит-стимулирующий гормон ( $\alpha$ -*MSH*). Следует отметить, что *STAT 3* также играет важную роль в контроле транскрипции генов, участвующих

в сигнальной передаче лептина, таких как супрессор сигнализации цитокинов 3 (SOCS3).

Также индуцируется активация фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PI3K) комплексом субстрата инсулинорецептора. PI3K опосредует сигнализацию лептина в гипоталамических нейронах, регулируя нейроэлектрические эффекты на нейроны POMC. Этот фермент фосфорилирует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2) и образует фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3), через который происходит связь PI3K с внутриклеточными сигнальными путями Akt-FoxO1 и Akt-mTOR.

Активность протеинкиназы B (Akt) в механизмах активации мишени рапамицина 1 (протеинкиназа серин-треониновой специфичности — mTORC1) подробно изучается, так как лептин увеличивает активность гипоталамической активности mTOR через белковый рибосомальный белок S6 киназы бета (S6K1), фосфорилируясь в  $\alpha$ 2-AMPK, в результате чего снижается потребление пищи и массы тела.

Лептин связан с регуляцией нейрональной возбудимости в разных областях ЦНС. Он модулирует возбуждение клеток путем усиления проводимости  $Ca^{2+}$ -активируемых калиевых каналов (BK каналы) гиппокампа и стимулирует АТФ-чувствительные калиевые каналы (КАТР каналы) гипоталамуса и секретирующий инсулин.

На сегодня имеются данные, свидетельствующие об ассоциации между лептином и высшими функциями ЦНС, такими как познание и память. Например, высокий уровень содержания лептина связан со снижением риска деменции и болезни Альцгеймера (БА). В частности, лептин улучшает память и оказывает терапевтическое действие в трансгенных моделях БА у мышей: лептин-дефицитные грызуны имеют нарушения пространственной памяти, изменения синаптической межнейрональной передачи и долговременного синаптического подавления в CA1-нейронах гиппокампа.

Физиологическое увеличение уровня лептина способствует активности CaMK II в гиппокампе, что индуцирует долговременную потенцию, способствуя улучшению памяти и обучения.

Результаты исследования *in vivo* у грызунов показали, что лептин может увеличить количество дендритов и способствовать образованию новых синаптических связей в гиппокампе.

Кроме того, в некоторых исследованиях изучалась роль астроцитов в механизмах воздействия лептина на ЦНС. Эти глиальные клетки экспрессируют различные подтипы Ob-R, что способствует проникновению лептина через гематоэнцефалический барьер *in vitro*.

V. Jayaram et al. обнаружили, что лептин может иметь глиозащитные эффекты в модели судорог у мышей, вызванных введением пилокарпина. Эта модель показала, что мыши с ингибированной экспрессией Ob-R в астроцитах имели более низкую выживаемость, а введение лептина при глиотоксичности от высокой концентрации глутамата оказывало защитное действие на астроциты.

Стоит отметить, что периферические эффекты лептина могут влиять на восприимчивость к эпилепсии. Дисфункция жировой ткани и вырабатываемых ею гормонов повышает восприимчивость к нейродегенеративным заболеваниям, поскольку на подтвержденные ранее нейропротекторные эффекты может влиять устойчивость к самому лептину. Ожирение вызывает метаболические изменения, которые влияют на экспрессию рецепторов лептина в астроцитах, вызывая основные изменения в функциях глиальных клеток.

На модели со взрослыми мышами с ожирением доказано, что увеличение массы тела за счёт жировой ткани вызывает повышение уровней Ob-R в астроцитах и mRНК Ob-Rb в церебральной микроциркуляции, а их ингибирование улучшает сигнализацию и поглощение лептина нейронами. Известно, что ожирение подразумевает наличие определенного уровня периферического воспаления, которое может быть опосредовано действием лептина и может способствовать развитию нейровоспаления и окислительного стресса в ЦНС, тем самым повышая восприимчивость к возникновению нейродегенеративных заболеваний, таких как эпилепсия.

L. J. Shanley et al. продемонстрировали, что применение лептина значительно и обратимо уменьшает общий уровень  $Ca^{2+}$  в нейронах гиппокампа в виде синхронных спонтанных

колебания  $Ca^{2+}$  у крыс, которые ранее подвергались воздействию среды с избытком  $Mg^{2+}$ . Чтобы оценить, зависит ли механизм действия лептина от активации каналов КАТР или BK-каналов, ингибиторы этих каналов применялись отдельно. Результаты показали, что ингибиторы каналов КАТР мало влияют на способность лептина снижать уровень кальция, тогда как применение ингибиторов BK-каналов значительно блокирует эффект лептина. Из чего был сделан вывод, что лептин блокирует эпипетиформно-подобную активность посредством активации BK-каналов. Это факт согласуется с регуляцией возбудимости нейронов, которую оказывают BK-каналы, и их защитной функцией при некоторых типах эпилепсии.

L. Xu et al. проверили эффективность лептина в двух моделях судорог, где было продемонстрировано уменьшение частоты и продолжительности фокальных судорог, вызванных действием 4-аминопиридина, при введении лептина непосредственно в моторную область коры головного мозга в анестезированных крыс-самцов 4–6 недель, и индуцирование генерализованных судорог при инъекции внутривентрикулярно пентилентетразола (PTZ) и интраназально лептина у самцов крыс 6–8 недель. Результаты показали увеличение уровня мозгового и сывороточного лептина и увеличение латентности судорожных припадков. Кроме того, авторы обнаружили, что лептин ингибирует синаптический ответ в срезах мозга гиппокампа в виде U-образного изменения концентрации путем избирательного ингибирования AMPA-рецепторов.

Рецепторы AMPA опосредуют быстрое синаптическое возбуждение и гиперсинхронизацию в патофизиологии эпилепсии, а лептин ингибирует синаптические AMPA реакции, активируя путь JAK/PI3K, что означает возможность использовать лептин как противосудорожный агент при лечении эпилепсии, аналогичный действию антагонистов рецептора AMPA.

В дополнение к вышеуказанным результатам модели эпилепсии с индуцированием PTZ показали, что у мышей с ожирением из-за генетической мутации в виде дефицита лептина повышаются восприимчивость к тонико-клоническим и клоническим генерализованным

судорогам, частота смертей и эпилептиформной активности по сравнению с мышами дикого типа.

Чтобы идентифицировать основные механизмы противосудорожных эффектов лептина, экспериментальные исследования были посвящены потенциальной роли PI3K как общего промежуточного звена в активации рецепторов лептина (Ob-Rb). Введение ингибиторов PI3K блокировало действие лептина на снижение спонтанных колебаний кальция и синаптические ответы гиппокампа, поддерживая участие JAKs.

Кроме того, электрофизиологические исследования, проведенные на срезах гиппокампа грызунов с дефицитом в этих рецепторах, показали, что действие лептина зависело от Ob-Rb по сравнению с контрольной группой.

Во время предыдущих экспериментов было выявлено, что нейропротекторные эффекты лептина проявляются остро и хронически в модели эпилептического статуса, вызванной каиновой кислотой. Однако влияние доз лептина было ограничено только гистологическими результатами, поскольку избежать повторяющихся спонтанных приступов или поведенческих долговременных нарушений не удавалось. Также было выявлено, что использование лептина вскоре после индукции эпилептического статуса у новорожденных крыс противодействовало долгосрочным изменениям, связанным с гипервозбудимостью.

B. Oztas et al. оценивал эффект лептина в модели судорожного припадка в соответствии с взаимоотношениями с иммунной системой, воспалением и окислительным стрессом в процессе эпилептогенеза. Они показали, что введение лептина, помимо противосудорожного эффекта, снижало уровень провоспалительных цитокинов, значимо увеличивало уровни нейропептида, обладающего противовоспалительными свойствами — галанина, глутатиона и вызывало снижение уровня сывороточного малонового диальдегида.

M. Ayyildiz на крысиной модели эпилептиформной активности, индуцированной интрацеребровентрикулярным введением 1 мкг пенициллина, обнаружил дозозависимый эффект лептина в увеличении частоты эпилептиформной активности. Похожие результаты были обнаружены при введении агонистов

глутамата (NMDA)/AMPA/каинатных рецепторов у мышей с увеличением процента судорог и снижением их латентности.

Оксид азота (NO) также оказывает неоднозначное двойное действие (судорожное или противосудорожное) на ЦНС. Эпилептическая модель, индуцированная каиноматом, показала, что после инъекции каината повышались уровни конечных метаболитов и активность судорог, что могло быть ослаблено введением ингибитора NOS7-нитроиндазола (7-NI), и, напротив, при использовании NO в качестве нейромодулятора на фоне использования пенициллина, не обнаруживались признаки участия активности NOS в головном мозге, хотя было продемонстрировано, что 7-NI сам по себе уменьшал эпилептиформную активность.

С целью определения связи судорожного эффекта лептина с оксидом азота, A. Aslan et al. использовал введение лептина после индуцирования судорожной активности пенициллином, что значительно увеличило частоту эпилептиформной активности. В присутствии лептина противосудорожное действие 7-NI или его предшественника 1-аргинина значительно замедлялось, однако, в присутствии метилового эфира нитро-1-аргинина (неселективный ингибитор NOS) учащения судорог не отмечалось. Механизм действия 1-аргинина на эффект лептина до конца не понят, хотя введение 1-аргинина способно уменьшать эпилептиформную активность, вызванную пенициллином.

Взаимодействие каннабиноидной системы и лептина в ЦНС были изучены в связи с его анорексогенными свойствами и метаболическими функциями; также были задокументированы противосудорожные свойства каннабиноидной системы.

R. E. Blair et al. показали в первичных моделях приобретенной эпилепсии и эпилептического статуса, что агонист каннабиноидного рецептора WIN55,212-2 продуцировал дозозависимое противосудорожное действие на обеих моделях в зависимости от рецептора CB1, а введение антагонистов CB1-рецепторов приводит к обратимой генерализованной эпилептиформной активности. H. Wendt et al. на модели височной эпилепсии

киндлинга амигдалы выявили, что агонисты CB1-рецептора способны отсрочить прогрессирование тяжести судорог, а введение ингибиторов ферментативной деградации эндоканнабиноида уменьшало количество новых нейронов во время процесса заживления.

На основе экспериментальной модели эпилептиформной активности, индуцированной пенициллином, используя электрокортикографические записи, A. Arslan et al. выявили, что введение лептина ограничивает противосудорожную активность арахидонил-2-хлорэтиламида, агониста CB1, и увеличивает судорожный эффект антагониста CB1-рецептора AM-251.

Таким образом, результаты показали, что ингибирование рецепторов CB1, вероятно, опосредует судорожные эффекты лептина.

В этом обзоре систематически рассматривались научные статьи, в которых изучалась связь между лептином и нервной системой в аспекте его судорожного и противосудорожного эффектов.

Лептин может действовать как нейропротекторный агент, который ингибирует эпилептиформную активность через каналы JAK / PI3K и BK. Хроническая недостаточность лептина увеличивает возбудимость мозга. Эти противосудорожные эффекты лептина были показаны в эпилептических моделях, индуцированных 4-аминопиридином, пентилентразолом и в культурах, подвергнутых стимуляции в среде, свободной от Mg<sup>2+</sup>.

Однако лептин может оказывать судорожное действие, увеличивая эпилептиформную активность после его введения, в эпилептических моделях, индуцированных агонистами пенициллина и глутаматного рецептора.

Для выяснения всех внутриклеточных путей реализации эффектов лептина, требуется больше исследований, так как взаимодействие между периферическими метаболическими гормонами и высшими функциями центральной нервной системы позволяет рассматривать потенциально новые терапевтические альтернативы для лечения нейродегенеративных преоблеванний и его потенциальные преимущества по сравнению с AED.