Новое в эпилептологии

Рубрику ведет
Бабкина Юлия Андреевна –
к.мед.н., врач функциональной диагностики, Лужицкий медицинский центр, г. Любань (Польша).
Материал публикуется при поддержке Украинской противоэпилептической лиги.

Адрес для корреспонденции:
paraboloid@i.ua

Уважаемые коллеги, предлагаем вашему вниманию продолжение обзора статьи «Advances in the Potential Biomarkers of Epilepsy» авторов D. Kobylarek et al., опубликованной в журнале *Frontiers in Neurology* (2019; 10: 685). Начало обзора изложено в предыдущем номере журнала *НейроNews* (2019; 7(108): 10–12). Данная статья посвящена обсуждению последних достижений в области исследований биомаркеров эпилепсии и оценке возможного молекулярного фона, лежащего в основе клинических изменений при данном неврологическом расстройстве. Возвращаясь к сказанному, между аспартатом, рецептором N-метил-D-аспартата (NMDA-R) и эпилептогенезом существует четкая связь, хотя точный ее механизм окончательно не выявлен (Chen et al., 2005). Аспартат и глутамат могут активировать NDMA-R, причем эффект глутамата более выражен (Martynyuk et al., 2006). Были описаны изменения уровня аминокислот — увеличение уровня аспартата, глутамата, серина и глицина — эпилептогенных областей мозга пациентов с эпилепсией (Ronne-Engstrom et al., 1992).

Существуют различные мутации, касающиеся субъединиц NMDA-R. Уже было описано: 12 мутаций субъединицы GluN1, которая кодируется геном GRIN1 в хромосоме 9q34.3; 82 мутации субъединицы GluN2A, которая кодируется геном GRIN2A в хромосоме 16p13.2; 13 мутаций субъединицы CluN2B, кодируемой GRIN2B в хромосоме 12p13.1 и одна мутация субъединицы GluN2D, кодируемой геном GRIND2D на хромосоме 19q13.3 (Chen et al., 2017; Xu and Luo 2018; Gao et al., 2017; Bell et al., 2018; Li et al., 2016). Предполагается, что эти мутации тесно связаны с эпилептогенезом.

Мутация GRIN2A обычно ассоциируется с детскими синдромами эпилепсии, такими как доброкачественная эпилепсия с центротемпоральными спайками (BECTS), синдром Ландау–Клеффнера и эпилептическая энцефалопатия с непрерывными пик-волнами во время медленноволнового сна, тогда как мутации GRIN1, GRIN2B и GRIN2D ассоциированы с задержкой развития и более тяжелыми фенотипами эпилепсии (Pierson et al., 2014; Carvill et al., 2013; Hu et al., 2016; Tsuchida et al., 2018). Это связано с тем, что GluN1 является субъединицей, необходимой для правильного функционирования NDMA-R по всему мозгу (Cull-Candy et al., 2001). Однако GRIN2A также может привести к более тяжелым фенотипам, таким как эпилептическая энцефалопатия с ранним началом (Xu and Luo 2018).

Развитие эпилептогенеза происходит через интерлейкин (IL)-1β и белка B1 из группы белков с высокой электрофоретической подвижностью (HMGB1) за счет возбудимости нейронов CA1 через уменьшенный NMDA-индуцированный внешний ток (Wilcox and Vezzani, 2014). NMDA-зависимая длительная синаптическая депрессия в гиппокампе также связана с активацией сигнального пути JAK/STAT киназ (JAK — Janus-киназа; STAT — (сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции)-киназа) с помощью IL-6, для которого характерна значительно более высокая частота эпилептогенного повреждения нейронов (Nicolas et al., 2012).

Существуют данные о том, что повышение содержания липополисахаридов в раннем детстве коррелирует с дальнейшим плохим прогнозом из-за хронических изменений NDMA-R и экспрессии его единиц в гиппокампе и коре (Riazi et al., 2010; Yirmiya and Goshen, 2011). A. Martell et al. (2010) показали корреляцию между активацией NMDA-R и вольтаж-зависимыми колебаниями в неокортикальных пирамидных нейронах с нестабильностью нейронной системы. Это говорит о роли NMDA-R в появлении низкочастотных колебаний и в стимулировании чувствительности клеток к более низким частотам, что может вести к эпилептогенезу.

В недавнем исследовании X. Liu et al. (2017) посттравматической эпилепсии на биологических моделях и группах пациентов с рефрактерной височной эпилепсией было выявлено значительное снижение уровня тяжелых цепей микрофиламента в эпилептической ткани мозга, что является отражением нарушения аксонов. Также наблюдался повышенный уровень белка-предшественника амилоида (APP), но его роль в эпилептогенезе неясна.

По одним данным, снижение уровня APP связано с повышенной подверженностью судорогам, по другим — наоборот, повышенный уровень APP может быть сопряжен с повышенной возбудимостью нейронов (Sheng et al., 1994). В частности, по данным X Liu. et al. (2017), была выявлена способность антагонистов NMDA-R противодействовать накоплению APP и делать обратимыми предыдущие накопления, при этом активация NMDA-R может приводить к блокировке аксонального транспорта, который имеет решающее значение для поддержания физиологической функции нейронов. Потенциальное клиническое влияние этих результатов было проверено в модели на крысах с индуцированным каиновой кислотой эпилептическим статусом, связанным с защитой лимбической системы через ингибиторы NDMA-R. Исследования показали, что поражение лимбической системы лежит в основе предрасположенности к фебрильным приступам или является вторичным по отношению к ранним эпилептическим проявлениям (Fisher et al., 1998; Masukawa et al., 1999; Meldrum, 1991).

Клиническое значение повреждения лимбической системы и его роль в нейропротекции остаются неоднозначными. Ингибирование NMDA-R дизоцилпином после эпилептического статуса стимулировало процессы нейропротекции в большинстве пораженных областей лимбической системы, за исключением зубчатой

извилины и черной субстанции. Снижение уровня фрагментированной ДНК и маркеров гистологического апоптоза позволяет предположить, что ингибирование NDMA-R могло бы предотвратить апоптоз нейронов. Исследование действия кетамина, другого антагониста NDMA-R, на модели эпилептического статуса, индуцированной пилокарпином у крыс, дало результаты, сходные с полученными на модели с индуцированным каиновой кислотой эпилептическим статусом, связанной с развитием спонтанных судорог (Hort et al., 1999).

С другой стороны, ограничением исследования дизоцилпина было введение только одной дозы ингибитора NMDA-R; нельзя исключать тот факт, что при повторяющемся торможении нейропатологическая защита может сопровождаться клиническим улучшением (Brandt et al., 2003). Описан клинический пример того, что у 6-летнего ребенка с мутацией GRIN2A и эпилептической энцефалопатией с ранним началом, резистентной к традиционным методам лечения, был получен хороший ответ на мемантин (Pierson et al., 2014). В биологических моделях на крысах наблюдалось, что мемантин значительно снижает содержание тяжелого полипептида нейрофиламентов (NFH) за счет уменьшения активности циклинзависимой киназы (Cdk5) и киназы глконесинтазы (GSK)-3β. Для ифенпродила — ингибитора GLuN1 и GLuN2B подтипов NMDA-R — также были получены сходные результаты (Liu et al., 2017). Подтип специфичный антагонист TCN-201 в моделях на крысах значительно снижал количество эпилептиформных проявлений (Punnakkal and Dominic, 2019). Кетамин демонстрировал меньшую активность, чем мемантин. Анализ действия радипродила, селективного отрицательного аллостерического модулятора GluN2B, показал более выраженную эффективность, чем у других ингибиторов NDMA-R, при некоторых вариациях генных мутаций (Mullier et al., 2017).

Но ингибиторы NDMA-R не всегда эффективны в монотерапии. Монотерапия у двух детей с мутацией GluN2D V667I мемантином, мидазоламом, пентобарбиталом, кетамином или магнием была неудачной, в то время как комбинированное использование кетамина и магния внутривенно оказалось результативным. В другом случае монотерапия мемантином была нерезультативной, но оказалась эффективной политерапия мемантином, сультиамом и ламотриджином. Это указывает на возможное использование антагонистов NDMA-R в политерапии наряду с обычным противосудорожным средством (Li et al., 2016). Глутаминсинтетаза — фермент астроцитов. Она играет ведущую роль в цикле глютамин-глутамат-аммиак, участвует в цикле Кребса, а также является предшественником нейромедиаторов γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата (Bak et al., 2016; Walls et al., 2015). Это связующее звено процессов клеточного метаболизма, детоксикации аммиака и глутамата (van der Hel et al., 2014; Papageorgiou et al., 2018).

Физиологически глутамат, высвобождаемый из синапсов, превращается с помощью глутаминсинтетазы в нетоксичный глютамин благодаря его поглощению глиальными клетками, в основном через возбуждающий переносчик аминокислот 2 (EAAT2), а затем транспортируется обратно в нейроны, повторяя цикл (Rothstein et al., 1996; Danbolt, 2001). Глутаминсинтетаза экспрессируется на глиальных клетках, где она ответственна за 80 % транспорта глутамата (de Graan, 2005; Martínez-Hernández et al., 1977). Хронически повышенные уровни внеклеточного глутамата приводят к повышенной эксайтотоксичности (Choi et al., 1987; Blandini et al., 1996; Masliah et al., 1996). Исследования глутаминсинтетазы после эпилептического статуса показали, что в моделях с каиновой кислотой экспрессия глутаминсинтетазы в латентной фазе была выше, тогда как в хронической фазе снижалась, а в модели с пилокарпином глутаминсинтетаза в хронической фазе выглядела скорее перераспределенной, чем подавленной (Ong et al., 1996; Hammer et al., 2008; Papageorgiou et al., 2011). Мезотемпоральный склероз отличается специфической для своего региона потерей нейронов, реактивными изменениями в астроцитах, глиозом и прорастанием мшистых волокон, что характеризуется повышенной регуляцией маркера промежуточного филамента, глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) (Blumcke et al., 2012; Blumcke et al., 2013; Thom, 2014; Houser, 1999; Proper et al., 2000). У пациентов с височной эпилепсией и в моделях эпилепсии грызунов в областях гиппокампа наблюдается снижение регуляции глутаминсинтетазы, что приводит к увеличению концентрации внеклеточного глутамата, повышению нервной возбудимости, эксайтотоксичности и нейродегенерации (Papageorgiou et al., 2011; Eid et al., 2004). При использовании магнитно-резонансной спектроскопии было выявлено нарушение цикла глутамат-глутамин в виде повышения уровня глутамата и снижения уровня глутамина (Petroff et al., 2002). Согласно данным двух исследований резецированной ткани мозга пациентов с височной эпилепсией не было обнаружено изменений экспрессии транспортера глутамата (Eid et al., 2004; Tessler et al., 1999).

В исследованиях с использованием микродиализа головного мозга выявлено повышение уровня глутамата за секунды до начала припадка, а пик содержания наблюдался в течение 15 минут после окончания регистрации припадка на электроэнцефалографии (Eid et al., 2004; During and Spencer, 1993). Аналоги глутамата или сам глутамат могут вызывать приступы, а его антагонисты противодействуют возникновению припадка (Olney, 1978; Olney et al., 1986). Генетическая делеция в экспрессии глутаминсинтетазы или инъекция его ингибитора (метионинсульфоксимин) приводила к припадку в биологических моделях (Tanaka et al., 1997; Demarque et al., 2004; Campbell and Hablitz, 2004; Wang et al., 2009).

Одним из наиболее обсуждаемых рецепторов с хорошо изученной ролью в эпилептогенезе является P2X7R, пуринергический ионотропный рецептор АТФ, экспрессируемый на клеточной поверхности, который высвобождается в случае нейротравмы (например, судорожного припадка). На моделях грызунов было доказано, что P2X7R, в отличие от других рецепторов семейства P2X, экспрессируется только в постнатальном периоде и, вероятно, отражает корреляцию созревания центральной нервной системы (ЦНС) и развития пуринергической передачи сигналов, необходимой для правильного развития (Cheung et al., 2005; Heine et al., 2007; Xiang and Burnstock, 2005). Нарушения в передаче пуринергических сигналов приводят к нарушениям миграции нейронов и разрастанию аксонов, нарушению правильного синаптогенеза, развитию микроглии и астроглии (Dunaevsky et al., 1996; Lippman et al., 2008).

Фактор некроза опухолей α (TNF-α) является, в первую очередь, продуктом макрофагов и Т-клеток. При патологических состояниях он может быстро активироваться глиальными клетками, нейронами и эпителием. Основные пути активности TNF-α включают связывание ядерного транскрипционного фактора NF-kB, приводящее к гибели клеток, и активацию протеинкиназы p38 (активированной митогеном), что наоборот, помогает выживанию клеток (Tartagliaand Goeddel, 1992; Yang et al., 2002).

Исследования агониста P2X7R, 2'-3'-O-(бензоилбензоил) аденозинтрифосфат (АТФ) и его антагониста, окисленного АТФ, указывают на решающую

роль TNF-α в гомеостатическом балансе между гибелью нейронов и нейропротекцией. Модуляция P2X7R его агонистами и антагонистами в моделировании эпилепсии пилокарпином на крысах показала, что активация P2X7R и его индукция TNF-α могут приводить к более явному повреждению нейронов в гиппокампе (Kim et al., 2011). Ингибирование P2X7R также связано с уменьшением инфильтрации нейтрофилов после эпилептического статуса с помощью моноцитарного белка-хемоатрактанта 1 (Shaftel et al., 2007; Schilling et al., 2009; Peng et al., 2009).

Иммунореактивность выявляется в микроглии и дополнительно регулирует активность воспалительного белка макрофагов 2, что приводит к повреждению нейронов (Kim et al., 2010). В частности, P2X7R модулирует высвобождение глутамата и ГАМК в гиппокампе, снижая уровень внутриклеточного калия и деполяризуя поступление натрия и кальция (Sperlagh et al., 2002; Armstrong et al., 2002; Cho et al., 2010; Mesuret et al., 2014; Papp et al., 2014; Sperlagh and Illes, 2014). P2X7R может модулировать активность нейронов с помощью PanX1, мембранного канала, открытого P2X7R, который регулирует гибель нейрональных клеток и активность нейронов (Locovei et al., 2007). Активируется P2X7R при судорогах на уровне гиппокампа и коры головного мозга в моделях с мышами, в результате мозг восприимчив к дальнейшим эпилептиформным явлениям и развитию эпилепсии (Rodriguez-Alvarez et al., 2015). Это приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов (IL-1b) и длительному нейровоспалительному ответу, дальнейшему повреждению, нарушению когнитивной и гиппокампальной функции мозга, регулируемой IL-1b (Chakfe et al., 2002; Monif et al., 2009).

В различных клинических исследованиях инъекция антагонистов P2X7R (A-438079, JNJ-47965567, Brilliant Blue G и JNJ-42253432) приводила к снижению интенсивности приступа и уменьшению иммунологической реакции. Кроме того, была показана эффективность этих антагонистов при болезни Альцгеймера, черепно-мозговой травме и болезни Паркинсона (Diaz-Hernandez et al., 2009; Diaz-Hernandez et al., 2012; Kimbler et al., 2012; Marcellino et al., 2010; Carmo et al., 2014). Инъекция A-438079 оказалась эффективной на моделях с эпилептическим статусом, индуцированным каиновой кислотой у крыс, при гипоксии мозга, в моделях гипоксически-ишемических судорог у новорожденных. В другом исследовании модели эпилепсии A-438079 в сочетании с лоразепамом вызвал прекращение судорог во время эпилептического статуса (Engel et al., 2012). JNJ-42253432 привел к снижению выраженности эпилептиформной активности (Amhaoul et al., 2016).

Кумасси бриллиантовый синий G (BBG), селективный антагонист P2X7R, снижал приток Ca^{2+} в нервные клетки, увеличивал стабильность мРНК глутамат-транспортера 1 (GLT-1)/глутамат-аспартата-транспортера (GLAST), уменьшая высвобождение глутамата, что приводило к повышению его повторного поглощения (Engel et al., 2012). В биологических моделях на крысах введение BBG обуславливало улучшение когнитивных функций, что могло быть клиническим признаком снижения повреждения гиппокампа и гибели клеток, однако не влияло на порог судорог, вызванных электрошоком (Soni et al., 2015; Nieoczym et al., 2017).

Аквапорин 4 (AQP4) — это белок из семейства гидрофобных мембранных каналов аквапоринов, служащий в качестве водяного канала в соответствии с осмотическим градиентом (Hubbard et al., 2016; Agre et al., 2002; Amiry-Moghaddam and Ottersen, 2003; Binder et al., 2012). Экспрессируется AQP4 глиальными клетками в головном и спинном мозге, в точках контакта между кровеносными сосудами и мембранами астроцитов, в которых заключены глутаматергические синапсы (Verkman, 2005; Nagelhus et al., 2004; Nielsen et al., 1997). В биологических моделях связь между дефицитом AQP4 и длительными припадками с дефицитом внеклеточного клиренса K^+ объясняется ролью водного и ионного гомеостаза в блокировании повышенной возбудимости. При склерозе гиппокампа, связанном с эпилепсией, была снижена экспрессия AQP4 в периваскулярной мембране в (Hubbard et al., 2016). Более того, AQP4 сразу же снижает свою иммунореактивность после эпилептического статуса на биологических моделях эпилепсии, вызванной каиновой кислотой, что коррелирует с наблюдаемыми длительными припадками (Rash et al., 1998; Setkowicz et al., 2017). AQP4 описывается как фактор, влияющий на синаптическую пластичность совместно с нейротрофинами, что приводит к долговременному потенцированию, депрессии и объектно-ориентированной памяти объекта в биологических моделях (Kim et al., 2009; Szu and Binder, 2016; Skucas et al., 2011; Li et al., 2012; Fan et al., 2013).

Глиальный фибриллярный кислотный белок (GFAP) — еще один маркер астроцитов, характеризующийся его промежуточными филаментами. При эпилептическом статусе, вызванном каинатом, уровни GFAP были заметно повышены во всех областях гиппокампа, за исключением нейронов stratum sadiatum и stratum lacunosum. Сразу после эпилептического статуса изменения экспрессии белка GFAP не наблюдалось, но позднее (после эпилептического статуса) появлялась тенденция к увеличению его содержания, и мРНК GFAP предшествовала повышению его уровней (Yang et al., 2013; Tezer et al., 2018). Это способствовало дальнейшей склеротизации гиппокампа, и, вероятнее всего, белковые маркеры астроцитов можно считать маркерами развития эпилепсии после эпилептиформного события (Hubbard et al., 2016).

В биологических моделях дефицит AQP4 сопровождается снижением активности экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита и снижением воспаления после введения интрацеребральных липополисахаридов (LPS) (Vizuete et al., 2017; Sun et al., 2015; Graus et al., 2016). AQP4 стимулирует AQP4-зависимые клетки к набуханию и способствует выделению цитокинов. У части противоэпилептических препаратов (зонисамид, ламотриджин, фенитоин, топирамат) выявлено свойство ингибировать AQP4. Перитонеальная инъекция TGN-020, вещества, структурно сходного с карбоангидразой и противоэпилептическими препаратами, снижает ишемический отек головного мозга и объем инфаркта на модели ишемического инсульта у крыс, хотя его потенциальная роль в лечении эпилепсии неизвестна (Popescu et al., 2017). IMD-0354, ингибитор киназы IKKβ, как и AQP4, снижает внутричерепное давление после острой водной интоксикации и улучшает неврологическое состояние мышей после ишемического инсульта (Pelletier et al., 2017).

Матричные металлопротеиназы (MMP) представляют собой цинк-зависимые эндопептидазы, которые участвуют в регуляции клеточно-матричного состава. Они продуцируются нейронами и, в меньшей степени, глиальными клетками, играют решающую роль в пренатальном (в эмбриогенезе и морфогенезе) и постнатальном развитии (в ремоделировании тканей). Потенциально матричные металлопротеиназы могут играть важную роль в патогенезе нейродегенеративных расстройств (болезнь Альцгеймера), ишемии, нейротравм, новообразований, воспаления

и эпилепсии (Bodey et al., 2001; Egeblad and Werb, 2002; Rosenberg, 2002; Wilczynski et al., 2008). При патологических состояниях происходит стимуляция матричной металлопротеиназы цитокинами иммунных клеток и глии (Michaluk and Kaczmarek, 2007; Dong et al., 2009).

MMP-9, желатиназа, которая активируется внеклеточно из неактивного зимогена, может влиять на церебральный эпителий посредством протеолиза коллагена типа IV; она разлагает другие типы коллагена (V и XI), ламинин и аггрекановый основной белок. Она играет важную роль в процессе обучения, в пластичности нейронов, контроле состава белка внеклеточного матрикса посредством протеолиза молекул, ответственных за передачу сигналов и адгезию, факторов роста и рецепторов для нейротрансмиттеров (Bozdagi et al., 2007; Nagase and Woessner, 1999; Gall and Lynch, 2004; Michaluk et al., 2009). Сообщалось также, что она способствует нейровоспалению и апоптозу нейронов при эпилепсии на животных моделях.

Некоторые исследования показывают, что ЦНС пытается уменьшить изменения в возбудимости нейронов посредством нейропластичности, но ни одна модель эпилепсии не демонстрирует таких признаков нейропластичности, как аберрантный синаптогенез, прорастание аксонов или структурные воздействия на плотность дендритного отдела позвоночника, что делает эту гипотезу неясной (Zahn et al., 2008; Chi et al., 2008; Ouyang et al., 2007).

В патологических состояниях, при которых более свойственна стимуляция матричной металлопротеиназы, активность MMP-9 приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что ведет к дальнейшей иммунологической реакции, привлечению и миграции иммунных клеток и к ухудшению состояния пациента из-за отека мозга, кровоизлияния или дальнейшего распространения инфаркта (Horstmann et al., 2003; Park et al., 2009; Rosell and Lo, 2008). Повреждение гематоэнцефалического барьера в моделях на крысах приводило к эпилептиформной активности с положительной корреляцией между уровнями MMP-9 и частотой приступов (van Vliet et al., 2007; Ivens et al., 2007).

Так, в каинатных моделях на крысах после судорог активность MMP-9 и уровни мРНК MMP-9 повышались исключительно в зубчатой извилине гиппокампа, что коррелировало с изменениями в структуре дендритов гиппокампа и может быть связано с синаптическими нарушениями, такими как изменение количества вовлеченных синапсов и дендритов, а также с нерегулируемой синаптической передачей (Konopacki et al., 2007; Szklarczyk et al., 2002). Существует положительная корреляция между уровнем MMP-9 и продолжительностью приступа у пациентов с острой энцефалопатией. У пациентов, пораженных вирусными инфекциями, более высокое соотношение MMP-9/тканевого ингибитора металлопротеиназы TIMP-1, которое измерялось после длительных фебрильных приступов и было связано с дисфункцией гематоэнцефалического барьера, повышенной восприимчивостью к фебрильным приступам или энцефалопатией (Sperlagh and Illes, 2014; Suenaga et al., 2008). Высокие уровни ММП-9 в ликворе наблюдаются у этих пациентов с бактериальными инфекциями ЦНС с симптоматической эпилепсией (Leppert et al., 2000). Пациенты с системной красной волчанкой и с повышенным уровнем MMP-9 также склонны к судорожной активности и другим психоневрологическим симптомам в течение своего заболевания (Trysberg et al., 2004).

Эксайтотоксичность, приводящая к апоптозу нейронов и гиппокампа в сочетании с высокой активностью MMP-9, наблюдалась на моделях каинат- и пилокарпин-индуцированной эпилепсии (Jourquin et al., 2003; Zhang et al., 2000). Терапевтический потенциал ингибиторов MMP-9 остается неуточненным. В моделях на животных ингибитор MMP-9, S24994, играет защитную роль в гиппокампе при каинат-индуцированной эпилепсии. Например, в моделях с каинатом или пикротоксином он способствует уменьшению дендритных шипов после судорожной активности (Wilczynski et al., 2008).

Тетрациклины, статины, ресвератрол, эстроген и индометацин снижают уровень MMP-9. Благодаря понижению проницаемости гематоэнцефалического барьера, тетрациклины (миноциклин, доксициклин), уменьшают воспаление ЦНС и размер инфаркта (Burggraf et al., 2007; Nagel et al., 2008; Wu et al., 2009). Статины (аторвастатин, симвастатин, правастатин) улучшали клинический исход у пациентов с острым коронарным синдромом, а на биологических моделях способствовали снижению судорожной активности и ингибировали нейровоспаление и апоптоз нейронов (Fujiwara et al., 2008; Lee et al., 2008; Piermartiri et al., 2009; Riazi et al., 2008). Процессы гипоксии и оксидантного стресса могут привести к нейровоспалительному состоянию и, в конечном итоге, эпилептогенезу. Воспалительные факторы и микро-РНК играют важную роль в развитии эпилепсии. Уровень цитокинов может быть использован для прогнозирования тяжести заболевания и полезен для мониторинга эффективности лечения. Препараты, нацеленные на ингибиторы цитокинов, могут улучшить прогноз заболевания. Однако не существует единого мнения, что микро-РНК, белок или аминокислота могут служить идеальным маркером эпилепсии и дальнейшего повреждения нейронов. Их связь с эпилепсией, скорее всего, обусловлена особенностями специфических эпилептиформных явлений, а не с самой эпилепсией как единообразным заболеванием. Каждый тип эпилепсии характеризуется различным типами судорог, поведенческими изменениями и другими осложнениями, а также сопутствующими заболеваниями, что предполагает возможность различий в основной этиологии на молекулярном уровне.

Существует много ограничений в исследованиях молекулярного этиопатогенеза и механизмов развития эпилептиформных явлений и эпилепсии. Прежде всего, при исследовании биоптатов пациентов с эпилепсией могут быть изменения (трупные мутации, воздействие медикаментов во время операции) и даже повреждения на молекулярном уровне, что может быть причиной неточности в результатах исследований. Из-за генетических модификаций биологическая модель на грызунах становится все более точной в своем сходстве с условиями ЦНС человека, но она не может служить соответствующей биологической моделью. Нужно учитывать, что процессы индукции судорог могут оказывать большое влияние на поведение нейронов, глиальных клеток и их белков. К тому же в большинстве исследований представлены результаты для выборки небольшого размера за ограниченный период времени. Это также может привести к предвзятым результатам и нарушениям в их статистическом анализе. Важно обратить внимание на растущее число молекул с терапевтическим потенциалом, которые находятся в стадии изучения их влияния на белки и аминокислоты. Необходимо помнить, что у грызунов может не развиваться потенциальная неблагоприятная реакция, которая присутствует у человека.

Поиск новых маркеров повреждения головного мозга после эпилептического припадка является возможной отправной точкой для предотвращения осложнений и новых целенаправленных методов лечения в будущем.