

УДК 612.821.6

РОЛЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ РАЗВИТИИ ДЕТСКИХ ФЕБРИЛЬНЫХ ПРИСТУПОВ И ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

© 2016 г. К. Р. Аббасова*, А. М. Зыбина, К. Н. Куличенкова, Р. В. Солодков

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

*E-mail: akenul@gmail.com

Поступила в редакцию 11.03.2016 г.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) центральной нервной системы (ЦНС) является физиологическим барьером и позволяет жестко регулировать обмен ионов, молекул и клеток между кровью и тканью, предотвращая их свободное проникновение в мозг. ГЭБ имеет решающее значение для поддержания гомеостаза головного мозга. Нарушения ГЭБ наблюдаются при многих дегенеративных, неврологических и воспалительных (инфекционной и неинфекционной природы) заболеваниях, патологических состояниях. В данном обзоре обсуждается роль ГЭБ при развитии детских фебрильных судорог и височной эпилепсии.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, фебрильные судороги, височная эпилепсия, Р-гликопротеин.

DOI: 10.7868/S0131164616050027

О существовании гематоэнцефалического барьера впервые упоминается в 1885 году в работах Пауля Эрлиха. Анатомически ГЭБ состоит из эндотелиальных клеток капилляров головного мозга, базальной мембраны, отростков астроцитов и перицитов. Эндотелиальные клетки ГЭБ связаны друг с другом плотными контактами и не имеют фенестров, что является отличительной чертой сосудов головного мозга, так как стенки сосудов имеют оконца и пропускают гораздо больший спектр веществ [1]. Эти плотные контакты, взаимодействуя с экспонированными снаружи и внутри специфическими белками и актиновым цитоскелетом, способны предотвратить парацеллюлярный транспорт, свойственный большинству капилляров [2].

Мембрана клеток эндотелия ГЭБ также значительно отличается в зависимости от ее расположения. Различают апикальную мембрану, обращенную к кровотоку; и базолатеральную мембрану, обращенную к тканям мозга [1]. Множество белков базолатеральной мембраны, такие как матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы, вовлечены в регуляцию физиологической целостности ГЭБ, а также воспалительных процессов [3]. Помимо эндотелия, целостность ГЭБ обеспечивается различными молекулярными факторами, продуцируемыми глиальными клетками. К ним относятся нейротрофный фактор глиальной клеток, ангиопоэтин-1 [4] и ангиотензин II [5] и др.

Перициты, являясь тоже важной частью ГЭБ, контролируют его развитие и проницаемость [6]. Стабильность ГЭБ также обеспечивается взаимодействием астроцитов с более чем 99% поверхности эндотелия.

Эпилепсия является многофакторным заболеванием с различными наследственными и приобретенными компонентами. Определять направление ее развития может как патогенная, так и генетическая информация, запрограммированная у данного фенотипа. Существует взаимосвязь между проницаемостью ГЭБ и возникновением эпилептических приступов. Развитию эпилепсии могут предшествовать травмы головного мозга, инсульт, развитие онкологии, даже если в анамнезе ранее не было больных эпилепсией. Любая из вышеперечисленных патологий оказывается так или иначе связана с нарушением ГЭБ и локального метаболизма ткани. Следовательно, эти причины могут лежать в генезе эпилептических приступов, или, как минимум, в поддержании циркуляции патологической активности головного мозга.

С другой стороны, не только повреждения ГЭБ способны вызвать эпилептические приступы, но и сама судорожная активность может повредить барьер. Таким образом, локальные изменения метаболизма вследствие повышения проницаемости ГЭБ могут привести к повышению возбудимости отдельных участков ткани. В то же время, повышение активности нейронов и избыточный выброс нейромедиаторов может привести к

открытию барьера, т.е., изменение проницаемости ГЭБ и эпилептические приступы оказываются связанными в круг положительной обратной связи [7].

Повышение проницаемости ГЭБ во время эпилепсии было не раз показано как на животных моделях [7], так и у пациентов с диагнозом эпилепсия [8]. С другой стороны, не каждое повреждение ГЭБ может привести к эпилептическим судорогам.

Судорожные расстройства являются одной из самых распространенных неврологических проблем у детей. Причем вероятность возникновения судорожных расстройств наиболее высока на втором году жизни и сильно снижается по достижении двухлетнего возраста, тогда как вероятность манифестации возраст — специфических эпилептических приступов наиболее высока в первый год жизни.

Различают спровоцированные и спонтанные детские судороги. Спровоцированные судорожные приступы возникают как реакция на поражение нервной системы (инфекции, травмы головы) или на тяжелое системное заболевание (уремия, гипогликемия, пищевая аллергия и т.д.), причем в отсутствие поражающего фактора такие приступы возникнуть не могут. У детей, переживших подобные приступы, более высокий риск развития эпилепсии в дальнейшей жизни. Самая распространенная разновидность спровоцированных приступов у детей — это фебрильные судороги, иногда сопровождающие фебрильные инфекции. В зависимости от географического положения фебрильные приступы возникают с частотой от 1 до 8%.

Одним из механизмов защиты мозга от внешних воздействий, в том числе и от эпилептогенных факторов, является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). ГЭБ поддерживает ионный и метаболический гомеостаз, препятствуя проникновению в мозг белков плазмы крови и форменных элементов и регулируя поступление таких питательных веществ, как глюкоза. Разные исследователи, так или иначе, связывают детские судороги с нарушением работы ГЭБ, которое в свою очередь часто является следствием системных воспалительных процессов [9].

ГЭБ начинает формироваться вскоре после неоваскуляризации мозга, и внутренняя среда мозговой ткани непосредственно воздействует на эндотелиальные клетки сосудов. Церебральные сосуды изначально формируются как фенестрированные, но во время беременности и в первые недели постнатального развития степень фенестрированности постепенно снижается [10]. Структурно барьер обеспечивается плотными контактами между эндотелиальными клетками церебральных капилляров. Предотвращение про-

никновения в мозг разнообразных веществ через мембрану клеток эндотелия обеспечивается транспортными белками, к примеру, *P*-гликопротеином (*P-gp*). Этот белок активно откачивает из эндотелиальных клеток обратно в кровоток такие вещества как кортикостероиды, билирубин, цитокины, многие лекарственные вещества: дигоксин, опиоиды и др. *P*-гликопротеин обнаруживается в мозге с девятой недели постнатального развития [11]. ГЭБ развивается по-разному в различных анатомических структурах, и в некоторых отделах мозга даже по достижении взросления ГЭБ не формируется. К таким структурам относятся области вблизи желудочков, например, срединное возвышение, аркуатное ядро и заднее поле ромбовидной ямки [10].

Как было сказано выше, фебрильные судороги являются самой распространенной формой припадков в детском возрасте. Фебрильные судороги принято разделять на типичные и атипичные. Типичные фебрильные судороги наблюдаются однократно, характеризуются небольшой длительностью (до 15 минут) и считаются доброкачественными, то есть, относительно безопасными для ЦНС. Нарушений гематоэнцефалического барьера при типичных фебрильных приступах не отмечено [12]. Атипичные фебрильные приступы характеризуются высокой длительностью с риском перехода в фебрильный статус и возможностью повторных приступов. В первые дни после длительных фебрильных судорог у пациентов диагностируют вазогенный отек гиппокампа, что свидетельствует о нарушении гематоэнцефалического барьера [13]. Так же у детей, переживших длительные фебрильные судороги, наблюдают нарушение барьера между кровью и цереброспинальной жидкостью [14].

Причиной фебрильных приступов, в том числе продолжительных, могут быть инфекции. В таком случае не всегда ясно, являются ли судороги следствием нарушения ГЭБ, вызванного инфекцией, или его причиной. Так, при инфекции вирусом герпеса человека 6 (ВГЧ-6) у детей выявлено попадание в кровь матричной металлопротеиназы 9 (ММП-9) — фермента, который стимулирует деградацию белков внеклеточного матрикса. ММП-9 является важным компонентом базальной мембраны церебрального эндотелия. Работу металлопротеиназ контролируют специфические тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП), а наибольшей специфичностью к ММП-9 обладает ТИМП-1, подавляющий ее работу, а также обладающий нейропротекторными и противовоспалительными свойствами. У детей, инфицированных ВГЧ-6, содержание обоих ферментов в сыворотке крови выше, чем у здоровых, что может свидетельствовать о том, что инфекция сама по себе повреждает ГЭБ. С другой стороны, у детей, перенесших во время упомянутой инфекции про-

должительные фебрильные судороги, содержание ТИМП-1 в крови выше, чем у инфицированных, но не подверженных судорогам пациентов, а соотношение ММП-9/ТИМП-1 в крови, напротив, ниже. Это свидетельствует о более серьезных нарушениях ГЭБ и повреждениях мозга у тех инфицированных детей, которые перенесли фебрильные судороги. Так же повышенный уровень ММП-9 и ТИМП-1 обнаруживают при таких заболеваниях, как острый рассеянный энцефаломиелит, подострый склеротизирующий панэнцефалит, грипп-ассоциированная энцефалопатия, острая энцефалопатия, следующая за продолжительными фебрильными судорогами, гемолитический уремический синдром с энцефалопатией, перинатальная асфиксия и не связанный с герпесом острый лимбический энцефалит [15].

Судорожные приступы могут развиваться при инфекциях паразитарного характера. При церебральной малярии, жертвами которой чаще всего бывают дети, до 70% пациентов испытывают судороги. Простейшие *Plasmodium falciparum*, паразитирующие на эритроцитах, поглощают большое количество глюкозы, которую они расщепляют до лактата. Содержание лактата в спинномозговой жидкости прочно коррелирует со стадией болезни и со смертностью (у переживших болезнь содержания лактата в спинномозговой жидкости не превышало 3.4 мМ). За счет повышенного содержания в плазме крови лактат преодолевает ГЭБ и проникает в мозг по градиенту концентрации, что вызывает обширные метаболические нарушения [16]. В исследованиях на животных показано, что при церебральной форме малярии ГЭБ может нарушаться без нарушения целостности церебрального эндотелия за счет отека мозга. Отек мозга в этом случае возникает вследствие ухудшения оттока жидкости за счет скопления лейкоцитов в посткапиллярных венулах. Эти результаты хорошо соотносятся с клиническими данными: действительно, пациенты, выжившие после церебральной малярии, быстро восстанавливаются, что редко бывает при повреждении эндотелия сосудов мозга [17].

Выше было отмечено, как активированная инфекциями иммунная система может влиять на возникновение судорог. Врожденные патологии иммунной системы и синдромы, включающие нарушения иммунитета, также могут сопровождаться судорогами с самого раннего возраста. Так, дети с расстройствами аутистического спектра примерно в десять раз более склонны к спонтанным судорожным приступам, чем здоровые. У них может не быть специфических предпосылок к возникновению судорог или характерных изменений ЭЭГ. Некоторые исследователи связывают подобные приступы с фокальными воспалительными процессами в мозге. Важную роль здесь могут играть тучные клетки мозга — факти-

чески, связующее звено между иммунной системой и ГЭБ, так как тучные клетки встречаются в мозге, особенно в гипоталамусе, и залегают в непосредственной близости от сосудов [18]. Так, активация тучных клеток мозга приводит к выделению факторов вазодилатации и воспаления (таких, как ИЛ-6, митохондриальная ДНК и др.), которые в свою очередь увеличивают экспрессию молекул эндотелиальной адгезии [18] и интегрин [13], что позволяет циркулирующим в крови лейкоцитам активнее взаимодействовать со стенками сосудов, нарушать ГЭБ и выходить в ткань мозга. Ключевую роль такого нарушения ГЭБ в развитии патологий доказывают исследования на животных: так, подавление адгезии лейкоцитов позволяет серьезно уменьшить повреждение мозга после эпилептического статуса [19]. Триггером активации тучных клеток могут послужить как аллергические стимулы (к примеру, пищевая аллергия), так и не связанные с иммунным ответом вещества: фактор выделения кортикотропина, выделяющийся при стрессе, нейротензин или ртуть [18].

Наличие пищевой аллергии может сопровождаться судорогами. В качестве одного из примеров можно привести аллергию на белок коровьего молока. Это достаточно распространенный вид аллергии у детей, наиболее часто проявляющийся в возрасте 2–3 лет. Судороги являются атипичным проявлением для пищевой аллергии. Такая аллергическая реакция является нарушением работы иммунной системы и характеризуется выбросом в кровь воспалительных цитокинов, что может влиять на проницаемость ГЭБ [20].

Таким образом, из всех приведенных примеров видно, что в основе развития судорожных приступов у детей в подавляющем большинстве случаев лежит нарушение гематоэнцефалического барьера. А ГЭБ, в свою очередь, наиболее уязвим к отклонениям в работе иммунной системы организма. Некоторые исследователи называют ГЭБ “плотиной против электрических штормов” [9]. Действительно, роль гематоэнцефалического барьера в защите от судорог трудно переоценить: окончательно формируясь в первые недели после рождения, он надежно изолирует внутреннюю среду мозга от плазмы и форменных элементов крови. Связующим звеном между мозгом и кровью в этом случае часто выступает иммунная система, и неудивительно, что именно она является “слабым местом” этой “плотины”. Как показывают упомянутые выше исследования, именно локальные воспалительные процессы, обусловленные активацией иммунных клеток, часто служат источниками судорожной активности и даже могут впоследствии становиться эпилептическими очагами.

Фебрильные судороги часто связывают с височной эпилепсией, которая является одной из тяжелых видов эпилепсии. Примерно у 13–17% больных с височной эпилепсией в анамнезе указываются перенесенные длительные фебрильные приступы в раннем детском возрасте. Это заболевание может проявляться в виде тяжелых судорог, которые могут перерасти в эпилептический статус. Кроме того, в 60% случаев заболевание сопровождается склерозом гиппокампа, который характеризуется обширной гибелью нейронов и глиозом [21]. Часть пациентов оказывается устойчивой к лечению различными антиэпилептическими препаратами (АЭП). В случае возникновения множественной резистентности прибегают к хирургическому вмешательству, например, к резекции гиппокампа, чтобы хоть как-то улучшить качество жизни пациента. С другой стороны, этот биоматериал позволяет исследовать ткани мозга человека. Также в качестве материала для изучения последствий эпилепсии используют аутопсию пациентов, не переживших эпилептический статус [21]. Сбор такого материала позволяет исследователям лучше понять процессы эпилептогенеза у человека. Но поскольку этот материал получен от пациентов с длинной историей болезни, полученные ткани оказываются подвержены значительным изменениям и не позволяют оценить, что происходит на ранних этапах заболевания.

Изменения проницаемости ГЭБ, наблюдаемые в эпилептизированной ткани, приводят к экстравазации альбумина в головной мозг, которого не должно там быть в норме [8, 22]. Для исследования проникновения этого белка в ткань головного мозга используют иммуноцитохимический анализ. В ткани гиппокампа пациентов с эпилепсией височной доли после резекции были обнаружены альбумин-позитивные клетки вокруг сосудов, в том числе нейроны и астроциты. В ткани пациентов, погибших вследствие эпилептического статуса, альбумин обнаружили не только вокруг сосудов, но и глубоко в мозговой ткани. Наибольшей иммунореактивностью обладали ткани гиппокампа и коры. И только в мозжечке не было обнаружено никакой экстравазации [8]. В случае исследования ткани после аутопсии, ГЭБ может открыться уже после смерти пациента и результаты исследования проникновения крупных молекул могут быть завышенными [7]. Альбумин – не единственный маркер открытия ГЭБ. У пациентов с эпилепсией височной доли также было показано проникновение фибриногена, иммуноглобулинов, а также CD-45 позитивных лейкоцитов в ткань головного мозга [7, 23, 24].

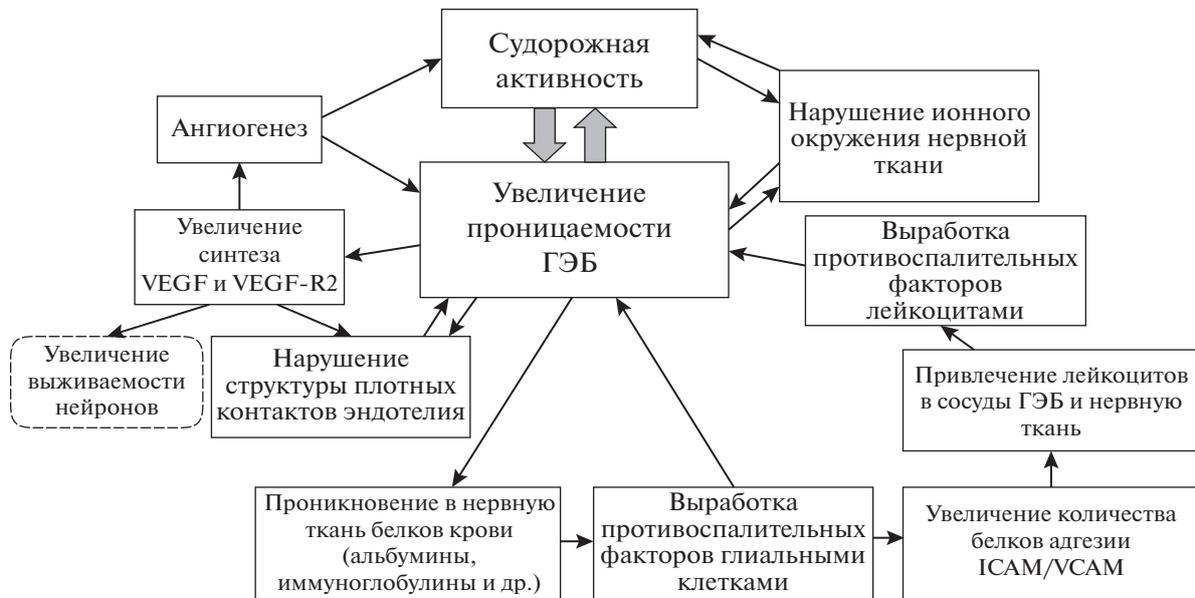
Белки крови, являясь крупными молекулами, при слабой эпилептической активности в головной мозг могут и не попадать, однако, при этом может измениться концентрация ионов, например калия, в ткани головного мозга. Это, в свою

очередь, может привести к повышению возбудимости нервной ткани.

В открытии ГЭБ у пациентов с эпилепсией височной доли не последнюю роль играет воспаление. Считается, что оно вносит существенный вклад на начальных стадиях заболевания. Нейроны, астроциты и микроглия секретируют множество факторов воспаления, таких как интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-6), интерфероны (ИФН- γ), факторы некроза опухоли (ФНО- α), и факторы роста (ФРО- α) [7]. Помимо цитокинов, идет выработка и хемокинов, которые не только усиливают воспалительные реакции, но и привлекают лейкоциты. Последние способны еще больше усугубить ситуацию [25]. Проникновение альбумина и других белков крови вызывает секрецию провоспалительных факторов тканью головного мозга, которое приводит к расширению сосудов, снижению избирательности транспорта ГЭБ, а также привлекает иммунные клетки. На моделях *in vitro* и *in vivo* было показано, что блокада воспалительных цитокинов приводит к снижению проницаемости ГЭБ и развитию судорожной активности [19, 24, 26]. Считается, что в формировании глиоза ткани также задействованы воспалительные процессы [27].

Помимо наличия воспалительных процессов было показано, что в эпилептогенной ткани значительно увеличена плотность сосудов по сравнению с тканью мозга здорового человека. При этом она коррелирует с частотой возникновения судорог у пациентов [21, 28]. Ангиогенез запускается путем усиленной секреции эндотелиального фактора роста сосудов (*VEGF vascular endothelial growth factor*) и его рецептора (*VEGF-R2*). Помимо активации ангиогенеза, этот рецептор изменяет проницаемость сосудов через активацию коллагеназ, гепариназ, металлопротеиназ и многих других факторов [28]. Помимо васкуляризации ткани, *VEGF* также нарушает связи в плотных контактах эндотелия ГЭБ [29]. У пациентов с эпилепсией височной доли было показано снижение количества белков плотных контактов, таких как окклюдин как у людей, так и на животных моделях [21, 30]. Но помимо отрицательных сторон влияния этого фактора на сосуды, он положительно влияет на нейроны, повышая их выживаемость, и улучшает их функционирование через запуск антиапоптотического пути *PI3K/Akt* [31].

Избыточная васкуляризация и открытие плотных контактов приводит к появлению в головном мозге не только таких безобидных молекул как альбумин, но и различных ксенобиотиков. Чтобы избавиться от последних, эпилептогенные ткани начинают активно вырабатывать *P*-гликопротеин (*P-gp*). Повышенная концентрация *P*-гликопротеина в очаге эпилепсии была показана как у людей с височной эпилепсией, так и на животных



Последовательность событий происходящих в эпилептическом мозге. Показаны положительные обратные связи между судорожной активностью и увеличением проницаемости ГЭБ. Увеличение проницаемости ГЭБ ведет к процессам, образующих с ним положительную обратную связь. Эти процессы взаимно усиливают друг друга и отягощают состояние пациента. Отрицательные эффекты обозначены в рамках со сплошной линией, положительный – в рамке с пунктирной линией.

моделях [32–35]. При этом экспрессия этого белка повышалась не только в эндотелии, но и в астроцитах. *P-gp* является белком семейства ABC-транспортёров (*ATP-binding cassette transporters*). Эти белки препятствуют транспорту различных ксенобиотиков из крови в головной мозг. Повышенная экспрессия *P-gp* в эпилептогенных тканях является серьезной проблемой, так как этот белок препятствует проникновению в головной мозг множества лекарственных препаратов, в том числе и антиэпилептических. Считается, что гиперэкспрессия *P-gp* приводит к возникновению такого состояния как фармакорезистентность ко многим лекарственным препаратам [36, 37].

Суммируя все вышеизложенное, можно проследить последовательность событий, происходящих в головном мозге пациента с височной эпилепсией (рисунок).

В результате генетической предрасположенности к эпилепсии височной доли может возникнуть эпилептический приступ. Избыточное возбуждение нейронов приводит к локальному нарушению метаболизма в ткани головного мозга. Это нарушение оказывается достаточно сильным и приводит к увеличению проницаемости ГЭБ. События могут развиваться и в противоположную сторону: нарушение работы ГЭБ в результате травмы или другого повреждения, может стать причиной изменения метаболизма в ткани головного мозга и привести к возникновению приступов. Таким образом, эпилептические приступы и

повышение проницаемости ГЭБ тесно связаны положительной обратной связью и усиливают друг друга.

Из-за увеличения проницаемости ГЭБ в головном мозге начинают появляться нетипичные молекулы, например, альбумины. Это приводит к выработке провоспалительных факторов глиальными клетками и привлечению иммунных клеток из кровотока. Факторы воспаления приводят к расширению сосудов и снижению их барьерных функций.

На фоне воспалительных процессов происходит дополнительная васкуляризация ткани. Однако из-за нарушенного метаболизма, формирование плотных контактов снижается. В результате, чтобы защитить головной мозг от избыточного проникновения нежелательных веществ, клетки начинают синтезировать *P-gp* в большом количестве. *P-gp* вызывает устойчивость ко многим антиэпилептическим препаратам, что в свою очередь приводит к ухудшению состояния пациента. Таким образом, существует целая цепочка положительных обратных связей, которые работают в процессе эпилептогенеза, которые в конечном итоге не только ухудшают состояние пациента, но и приводят к возникновению фармакорезистентности.

Как уже было сказано выше, для эпилептогенной ткани показана повышенная экспрессия *P-gp*, который ограничивает поступление лекарственных препаратов в мозг. Предполагается, что од-

ной из причин возникновения фармакорезистентности ко многим лекарственным препаратам является именно гиперэкспрессия *P-gp*. Кроме того, многие антиэпилептические препараты (АЭП) взаимодействуют с *P-gp* и его гиперэкспрессия на поверхности церебрального эндотелия ограничивает транспорт АЭП в мозг и таким образом снижает их терапевтический эффект. Повышение экспрессии *P-gp* может быть предотвращено введением ингибиторов циклооксигеназы-2 или антагонистов рецепторов простагландина *E2 EP1*. Другим подходом, позволяющим преодолеть ГЭБ, может быть увеличение доз препарата или применении инвазивных методов введения (например внутрижелудочковая аппликация препаратов). В обоих случаях терапия сопровождается значительными побочными эффектами. Многообещающим является путь использования систем направленной доставки лекарственных веществ. Особый интерес среди таких систем представляют полимерные наночастицы (НЧ), которые могут быть применены в качестве агента, “протаскивающего” лекарство через ГЭБ. Существует ряд исследований, в которых была показана эффективность применения полибутилцианоакрилатных наночастиц (ПБЦА), покрытых полисорбатом 80 (*Tween 80*) для доставки в мозг ряда веществ, не проходящих ГЭБ в свободном состоянии [38].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Georgieva J.V., Hoekstra D., Zuhorn I.S.* Smuggling Drugs into the Brain: An Overview of Ligands Targeting Transcytosis for Drug Delivery across the Blood-Brain // *Barrier. Pharmaceutics*. 2014. V. 17. № 6. P. 557.
2. *Abbott N.J., Rönnebeck L., Hansson E.* Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier // *Nat. Rev. Neurosci.* 2006. V. 7. P. 41.
3. *Yong V.W.* // *Metalloproteinases: Mediators of pathology and regeneration in the CNS* // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. № 6. P. 931.
4. *Hori S., Ohtsuki S., Hosoya K. et al.* A pericyte-derived angiopoietin-1 multimeric complex induces occludin gene expression in brain capillary endothelial cells through Tie-2 activation in vitro // *J. Neurochem.* 2004. № 89. P. 503.
5. *Wosik K., Cayrol R., Dodelet-Devillers et al.* Angiotensin II controls occludin function and is required for blood brain barrier maintenance: Relevance to multiple sclerosis // *J. Neurosci.* 2007. № 27. P. 9032.
6. *Daneman R., Zhou L., Kebede A.A., Barres B.A.* Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis // *Nature* 2010. № 468. P. 562.
7. *Van Vliet E.A., Aronica E., Gorter J.A.* Blood-brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2015. V. 38. P. 26.
8. *Van Vliet E.A., Ara'ujo S.D.C., Redeker S. et al.* Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy // *Brain*. 2007. V. 130. № 2. P. 521.
9. *Ransohoff R.M.* Barrier to electrical storms // *Nature*. 2009. V. 457. № 8. P. 155.
10. *Tardieu M.* Brain development and the immune system: an introduction to inflammatory and infectious diseases of the child's brain // *Handbook of Clinical Neurology*. 2013. V. 112 (3rd series), *Pediatric Neurology Part II* P. 1087.
11. *Lam J., Koren G.* P-glycoprotein in the Developing Human Brain: A Review of the Effects of Ontogeny on the Safety of Opioids in Neonates // *Ther. Drug Monit.*, 2014. V. 36. № 6. P. 699.
12. *Mikkonen K., Pekkala N., Pokka T. et al.* S100B proteins in febrile seizures // *Seizure*. 2012. V. 21. P. 144.
13. *Scott R.C.* What are the effects of prolonged seizures in the brain? // *Epileptic Disord.* 2014. V. 16 (Suppl. 1). P. 6.
14. *Siemes H., Siebert M., Hanefeld F.* Febrile convulsions and blood-cerebrospinal fluid barrier // *Epilepsia*. 1978. V. 19. P. 57.
15. *Kittaka S., Hasegawa S., Ito Y. et al.* Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in human herpesvirus-6-infected infants with or without febrile seizures // *J. Infect Chemother.* 2014. V. 20. P. 716.
16. *Mariga S.T., Kolko M., Gjedde A., Bergersen L.H.* Lactate transport and receptor actions in cerebral malaria // *Frontiers in Neuroscience, Nutrition and Brain Health*. 2014. V. 8. P. 2.
17. *Nacer A., Movila A., Sohet F. et al.* Experimental Cerebral Malaria Pathogenesis – Hemodynamics at the Blood Brain Barrier // *PLOS Pathogens*. 2014. V. 10. I. 12. e1004528.
18. *Theoharides T.C., Zhang B.* Neuro-inflammation, blood-brain barrier, seizures and autism // *J. Neuroinflammation* 2011. V. 8. P. 168.
19. *Fabene P.F., Navarro Mora G., Martinello M. et al.* A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy // *Nat Med*. 2008. V. 14. P. 1377.
20. *Falsaperla R., Pavone P., Sopo S.M. et al.* Epileptic seizures as a manifestation of cow's milk allergy: a studied relationship and description of our pediatric experience // *Clin. Immunol.* 2014. V. 10. P. 1597.
21. *Rigau V., Morin M., Rousset M.C. et al.* Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy // *Brain*. 2007. V. 130. P. 1942.
22. *Raabe A., Schmitz A.K., Pernhorst K. et al.* Cliniconeuropathologic correlations show astroglial albumin storage as a common factor in epileptogenic vascular lesions // *Epilepsia*. 2012. V. 53. P. 539.
23. *Michalak Z., Lebrun A., Di Miceli M. et al.* IgG leakage may contribute to neuronal dysfunction in drug-refractory epilepsies with blood-brain barrier disruption // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2012. V. 71. P. 826.
24. *Marchi N., Teng Q., Ghosh C. et al.* Blood-brain barrier damage, but not parenchymal white blood cells, is a hallmark of seizure activity // *Brain Research*. 2010. V. 1353. P. 176.

25. *Fabene P.F., Bramanti P., Constantin G.* The emerging role for chemokines in epilepsy // *J. Neuroimmunol.* 2010. V. 224. № 1–2. P. 22.
26. *Librizzi L., Noe F., Vezzani A., de Curtis M., Ravizza T.* Seizure induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood–brain barrier damage // *Ann. Neurol.* 2012. V. 72. P. 82.
27. *Vezzani A., Balosso S., Ravizza T.* Inflammation and epilepsy // *Handb. Clin. Neurol.* 2012. V. 107. P. 163.
28. *Morin-Brureau M., Rigau V., Lerner-Natoli M.* Why and how to target angiogenesis in focal epilepsies // *Epilepsia.* 2012. V. 53. № 6. P. 64.
29. *Morin-Brureau M., Lebrun A., Rousset M.C. et al.* Epileptiform activity induces vascular remodeling and zonula occludens 1 downregulation in organotypic hippocampal cultures: role of VEGF signaling pathways // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. P. 10677.
30. *Lamas M., Gonzalez-Mariscal L., Gutierrez R.* Presence of claudins mRNA in the brain. Selective modulation of expression by kindling epilepsy // *Brain. Res. Mol. Brain. Res.* 2002. V. 104. P. 250.
31. *Nicoletti J.N., Shah S.K., Mc Closkey D.P. et al.* Vascular endothelial growth factor is up-regulated after status epilepticus and protects against seizure-induced neuronal loss in hippocampus // *Neuroscience.* 2008. V. 151. P. 232.
32. *Loscher W., Potschka H.* Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005 (a). V. 6. № 8. P. 591.
33. *Loscher W., Potschka H.* Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases // *Prog. Neurobiol.* 2005 (b). V. 76. № 1. P. 22.
34. *Kwan P., Brodie M.J.* Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy // *Epilepsia.* 2005. V. 46. № 2. P. 224.
35. *Schmidt D., Loscher W.* Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms // *Epilepsia.* 2005. V. 46. № 6. P. 858.
36. *Lazarowski A., Czornyj L., Lubienieki F. et al.* ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy // *Epilepsia.* 2007. V. 48. № 5. P. 140.
37. *Potschka H.* Role of CNS efflux drug transporters in antiepileptic drug delivery: overcoming CNS efflux drug transport // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2012. V. 64. № 10. P. 943.
38. *Kreuter J.* Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001. V. 47. P. 65.

The Role of Blood-Brain Barrier in the Development of Childhood Febrile Seizures and Temporal Lobe Epilepsy

K. R. Abbasova, A. M. Zybina, K. N. Kulichenkova, R. V. Solodkov

E-mail: akenul@gmail.com

Blood-brain barrier (BBB) of the central nervous system (CNS) is a physiological barrier that makes it possible to control the exchange of ions, molecules and cells between blood and tissue and to prevent their free inflow into the brain. BBB is crucial for maintenance of brain homeostasis. BBB damage accompanies many degenerative, neurological and inflammatory (infectious or noninfectious) diseases and pathological states. Current review reports about BBB role in development of childhood febrile seizures and temporal lobe epilepsy.

Keywords: blood-brain barrier, febrile seizures, temporal lobe epilepsy, P-glycoprotein.