

## РОЛЬ ЦИТОКИНЗАВИСИМЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

**Бажанова Елена Давыдовна**, доктор биологических наук, заведующий лабораторией морфологии и электронной микроскопии Научно-клинического центра токсикологии им. академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России, Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1; ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Российская Федерация, 194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, [bazhanovae@mail.ru](mailto:bazhanovae@mail.ru)

**Забродская Юлия Михайловна**, доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией патоморфологии нервной системы, Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиал научно-медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова Минздрава России, Российская Федерация, 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

**Литовченко Анастасия Владимировна**, научный сотрудник лаборатории морфологии и электронной микроскопии Научно-клинического центра токсикологии им. академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России, Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1; аспирант, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Российская Федерация, 194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

**Яковлева Ирина Игоревна**, студент, Санкт-Петербургский государственный политехнический университет им. Петра Великого, Институт биомедицинских систем и биотехнологий, Высшая школа биотехнологии и пищевых технологий, Российская Федерация, 195251, г. Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

*Представлены данные исследования роли цитокинзависимых сигнальных путей в патогенезе фармакорезистентной эпилепсии. Целью работы было выявление маркеров нейровоспаления и апоптоза в коре и белом веществе височной доли головного мозга, а также определение возможной мишени для целенаправленного модулирования активности провоспалительных и проапоптотических молекулярных систем у больных с фармакорезистентной эпилепсией. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в исследуемом материале выявлен рост уровня белка-супрессора опухолей p53 и транскрипционного фактора STAT1 по сравнению с группой контроля. Содержание белков Fas и NF-κB также было выше в образцах мозга пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, что подтверждает наличие воспалительного процесса в нервной ткани.*

**Ключевые слова:** фармакорезистентная эпилепсия, цитокины, TNF-α, Fas, STAT1, p53, NF-κB

## THE ROLE OF CYTOKIN-DEPENDENT SIGNAL PATHWAYS IN THE PATHOGENESIS OF PHARMACORESISTENT EPILEPSY

**Bazhanova Elena D.**, D. Sc. (Biology), Head of the Laboratory of Morphology and Electron Microscopy, Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S. N. Golikov of Federal Medical and Biological Agency of Russia, 1 Bekhtereva St., St. Petersburg, 192019, Russian Federation; Leading Researcher at the Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named by I. M. Sechenov of Russian Academy of Sciences, 44 Toreza Ave., St. Petersburg, 194223, Russian Federation, [bazhanovae@mail.ru](mailto:bazhanovae@mail.ru)

**Zabrodskaya Yulia M.**, D. Sc. (Medicine), Head of the Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Russian Research Neurosurgical Institute named after prof. A. L. Polenov – a branch of the Medical Research Center named after V. A. Almazov of Ministry of Health of Russia, 12 Mayakovskogo St., St. Petersburg, 191014, Russian Federation

**Litovchenko Anastasia V.**, Researcher, Laboratory of Morphology and Electron Microscopy, Scientific Clinical Center of Toxicology named after Academician S. N. Golikov of Federal Medical and Biological Agency of Russia, 1 Bekhtereva St., St. Petersburg, 192019, Russian Federation; postgraduate at the Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named by I. M. Sechenov of Russian Academy of Sciences, 44 Toreza Ave., St. Petersburg, 194223, Russian Federation

**Yakovleva Irina I.**, student, St. Petersburg State Polytechnic University Peter the Great, Higher School of Biotechnology and Food Technologies, 195251, St. Petersburg, 29 Polytekhnicheskaya St.

*This article presents the results of a study of the role of cytokine-dependent signaling pathways in the drug-resistant epilepsy pathogenesis. The aim of the work was to identify markers of neuroinflammation and apoptosis in the cortex and white matter of the temporal lobe of the brain, as well as to determine a possible target for modulation of the activity of pro-inflammatory and proapoptotic molecular systems in patients with drug-resistant epilepsy. The obtained results indicate that the tumor suppressor p53 level and transcription factor STAT1 was increased in the test material compared with the control group. The content of Fas and NF-κB proteins was also higher in brain samples from patients with drug-resistant epilepsy, which confirms the presence of an inflammatory process in the nervous tissue.*

**Keywords:** drug-resistant epilepsy, cytokines, TNF-α, Fas, STAT1, p53, NF-κB

**Введение.** Воспалительная теория эпилептогенеза является на данный момент одной из основных. Внесено предложение считать иммунную эпилепсию самостоятельной нозологической единицей [14]. Фокальная височная эпилепсия – одна из самых распространённых и тяжёлых форм, её лечение значительно затруднено ввиду высокой частоты развития фармакорезистентности, и это имеет большое клиническое значение в связи с частой потребностью в хирургическом вмешательстве. Развитие резистентности к терапии может быть связано с нейровоспалением, вызванным хроническими процессами, предположительно обусловленными аутоиммунной агрессией. В отличие от острого воспаления, направленного на локализацию и элиминацию повреждающего фактора, хронический процесс приводит к дальнейшей деструкции нервной ткани и образованию порочного круга [16]. Основными механизмами действия современных противосудорожных препаратов являются усиление ГАМК-ергической нейротрансмиссии и уменьшение действия возбуждающих аминокислот. Нейротоксический эффект цитокинов как медиаторов воспаления на AMPA- и NMDA-рецепторы глутамата, возникший на фоне хронического нейровоспаления, связан, возможно, с возникновением резистентности к проводимой терапии.

Считается, что цитокины, такие как TNF-α, оказывают токсическое воздействие на клетки ЦНС, а также участвуют в индукции гибели нейронов. Все члены суперсемейства TNF без исключения проявляют провоспалительную активность, частично за счёт активации транскрипционного фактора NF-κB [2]. Ядерный фактор транскрипции (NF-κB) также широко участвует в формировании воспаления.

Долговременная активация транскрипционного фактора STAT1, одного из регуляторов цитокинов, приводит к торможению пролиферации, а в некоторых случаях – к апоптозу. Антипролиферативный эффект STAT1 связан с усилением экспрессии

ингибитора циклинзависимых киназ – белка p21waf1 [14]. STAT1 также активирует транскрипцию гена каспазы-1 (члена семейства протеаз, вызывающих апоптоз) [3] и генов Fas и FasL – активаторов системы каспаз [20]. При апоптозе, индуцированном TNF- $\alpha$ , STAT1 участвует в конститутивной экспрессии других представителей семейства каспаз – Cpp32, Ich-1 и Ice [10].

p53 – это важный элемент, инициирующий запуск транскрипции группы генов и он активируется при значительном повреждении ДНК. Это ведёт к остановке клеточного цикла и репликации ДНК, а в случае серьёзных повреждений генетического материала – к запуску апоптоза.

**Цель исследования** – выявление маркеров нейровоспаления и апоптоза в коре и белом веществе височной доли головного мозга, а также определение возможной мишени для целенаправленного модулирования активности провоспалительных и проапоптотических молекулярных систем у больных с фармакорезистентной эпилепсией.

**Материалы и методы исследования.** Для проведения исследования были взяты образцы биоптатов коры и белого вещества височной доли, прилежащего к кортикальному эпилептическому очагу, а также самого эпилептического очага, полученных от семи пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (основная группа, четыре мужчины и три женщины, средний возраст – 26 лет). В качестве группы контроля использовались образцы тканей височной коры шести пациентов без эпилепсии, схожих по половому и возрастному составу, прооперированных в связи с черепно-мозговой травмой. Проводилась оценка содержания в образцах фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ), CD95 (Fas), являющихся ключевыми факторами в активации внешнего пути апоптоза, белка-супрессора опухоли p53 и провоспалительного медиатора NF- $\kappa$ B. Также исследовали изменения содержания транскрипционного фактора STAT-1, запускающего каскад митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) [15]. Исследование вышеуказанных белков проводилось методом Western blotting с последующим анализом изображений с помощью денситометрии (ImageJ). Статистическая обработка данных была произведена с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим попарным сравнением по тесту Тьюки в связи с нормальным распределением полученных показателей. Данные представлены в формате  $M \pm m$  (среднее арифметическое  $\pm$  стандартная ошибка), различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Как видно из таблицы 1, непосредственно в судорожном очаге содержание TNF- $\alpha$  выше на 94,34 % ( $p < 0,001$ ) у пациентов основной группы по сравнению с группой контроля и увеличивается в перифокальной зоне на 94,81 % ( $p < 0,001$ ). Не выявлено различий при сравнении содержания TNF- $\alpha$  в зоне очага и в перифокальной зоне.

В исследовании 2016 г. другими авторами были получены сходные результаты – уровень TNF- $\alpha$  в зоне эпилептического очага был достоверно выше, чем в контроле [9]. Также повышенный уровень TNF- $\alpha$  у пациентов с эпилепсией был отмечен в исследованиях Tianchi Zhou с соавторами [17] и у Yunbo Shi с соавторами [22].

Тенденция к росту уровня TNF- $\alpha$  в перифокальной зоне (в сравнении с очагом), возможно, связана с тем, что в эпилептическом очаге интенсивнее идёт процесс апоптоза, и некоторое количество этого воспалительного цитокина уже связалось с рецепторами гибели клетки TNFR.

Можно предположить, что в зоне патологической возбудимости происходит активация Jak-STAT – сигнального пути в клетках микроглии, активированный транскрипционный фактор STAT-1 (в комплексе со STAT-2) диссоциирует, мигрирует в ядро и запускает транскрипцию генов, отвечающих за активацию клеток микроглии, в результате чего может развиваться микроглиоз [12]. Для микроглиоза характерен избыточный синтез интерлейкинов и нейротоксичных молекул. Некоторое повышение

содержания STAT-1 в перифокальной зоне по сравнению с очаговой зоной (на 26,65 %,  $p < 0,05$ ) может быть объяснено тем, что в перифокальной области часть белка STAT-1 ещё не связалась с белком STAT-2 и не диссоциировала, так как патологический процесс на периферии очага менее интенсивен, чем в самом эпилептическом очаге.

Напротив, повышение содержания CD95 (Fas) наблюдалось в большей степени (63,44 %,  $p < 0,05$ ) в очаге эпилептического процесса, чем в перифокальной зоне (46,27 %,  $p < 0,05$ ) у пациентов основной группы. Подобную тенденцию отмечают в своих работах и другие авторы [5; 8].

Fas-опосредованный внешний путь может играть важную роль в индукции апоптоза, так как он практически всегда приводит к самоликвидации клетки, в отличие от TNFR-опосредованного, который может быть инактивирован NF- $\kappa$ B каскадом, приводящим к синтезу c-FLIP и в дальнейшем к супрессии апоптоза. Таким образом, существенно превышенное содержание CD95 (Fas) в эпилептическом очаге по сравнению с группой контроля (на 61,1 %,  $p < 0,05$ ) свидетельствует о наличии в нём интенсивного процесса апоптоза.

Таблица 1

**Содержание TNF- $\alpha$ , CD95 (Fas) и STAT1 в коре височной доли  
в основной группе и в группе сравнения**

Группа Показатель	Очаг эпилепсии	Перифокальная зона	Группа контроля	$p$
	1	2	3	
TNF- $\alpha$	10,352 $\pm$ 1,317	11,299 $\pm$ 1,443	0,586 $\pm$ 0,181	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
CD95 (Fas)	9,360 $\pm$ 1,711	6,777 $\pm$ 6,7771	6,226 $\pm$ 1,335	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
STAT1	5,095 $\pm$ 0,501	6,946 $\pm$ 1,369	2,321 $\pm$ 0,565	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$

При исследовании образцов белого вещества височной доли мозга и определении уровня экспрессии белков p53, TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, CD95 (Fas) и STAT1, была получена следующая картина: в исследуемом материале выявлен значительный рост уровня белка-супрессора опухоли p53 (10,394  $\pm$  0,975) и транскрипционного фактора STAT1 (3,201  $\pm$  0,588) по сравнению с группой контроля (7,009  $\pm$  1,246 и 1,517  $\pm$  0,925, соответственно).

Подобные результаты наблюдались в отношении динамики экспрессии STAT-1 у других исследователей. В 2015 г. в исследовании 1 218 пациентов с различными типами эпилепсии отмечен рост уровня белков семейства STAT при эпилепсии, в частности, STAT1 – в четыре раза [21]. Qianya Su с соавторами опубликовали данные о том, что обработка ингибитором белка STAT1 флударабином меланоцитов человека приводит к снижению скорости апоптоза в этих клетках [13].

В настоящее время исследованию роли p53 в механизме развития эпилепсии посвящено множество работ. Например Tobias Engel с соавторами сравнили экспрессию p53 и МДМ2 в резецированном гиппокампе у пациентов с трудноизлечимой височной эпилепсией с соответствующими контрольными образцами аутопсии. Вестерн-блоттинг выявил значительно более высокие уровни p53 в образцах мозга пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, чем в контроле [7]. Он же в опытах на мышах сравнивал уровень p53 у мышей с эпилептическим статусом и мышей дикого типа и выяснил, что у первых экспрессия этого белка носит гораздо более выраженный характер [6]. Активированный STAT1 в иммунокомпетентных клетках (микроглия)

регулирует экспрессию генов, участвующих в иммунном ответе и апоптозе. Вследствие этого происходит активация внешнего и р-53-зависимого путей апоптоза. Сверхэкспрессию р53 на фоне повышения уровня апоптоза нейронов у больных эпилепсией отмечают в своих исследованиях многие авторы [3; 4; 18].

Содержание белка Fas, являющегося ключевым фактором активации внешнего пути апоптоза, и NF-κB, опосредующего провоспалительный сигнальный каскад, также было выше в образцах основной группы ( $9,790 \pm 1,555$  и  $10,800 \pm 2,028$  против, соответственно,  $6,226 \pm 1,335$  и  $7,782 \pm 1,045$  в группе контроля). Высокий уровень провоспалительного медиатора NF-κB в эпилептическом очаге подтверждает наличие воспалительного процесса в нервной ткани. Повышение уровня экспрессии NF-κB выявлено многими авторами [19; 22].

Таблица 2

**Содержание p53, TNF-α, NF-κB, CD95 (Fas) и STAT1  
в белом веществе височной доли в основной группе и в группе сравнения**

Показатель \ Группа	Перифокальная зона	Группа контроля	p
	1	3	
P53	$10,394 \pm 0,975$	$7,009 \pm 1,246$	$p < 0,05$
NF-κB	$10,800 \pm 2,028$	$7,782 \pm 1,045$	$p < 0,05$
CD95 (Fas)	$9,790 \pm 1,555$	$6,226 \pm 1,335$	$p < 0,05$
STAT1	$3,201 \pm 0,588$	$1,517 \pm 0,925$	$p < 0,05$

**Заключение.** В поисках новых молекулярных мишеней для создания эффективной терапии фармакорезистентной эпилепсии нельзя игнорировать адаптивную функцию нейровоспаления [1]. Общность механизмов нейропластичности и нейропатологии может являться одной из основных причин неуспеха клинических испытаний препаратов, ограничивающих только лишь воспалительный ответ иммунокомпетентных клеток [1; 11]. Имеет большое значение подавление влияния нейротоксических цитокинов на AMPA- и NMDA-рецепторы. Мишенью для новых противоэпилептических препаратов может стать Jak-STAT-сигнальный путь, так как его инактивация может предотвратить развитие микроглиоза в поражённых аутоиммунными реакциями клетках. Выявление механизмов возникновения аутоагрессии к собственным клеткам глии может привести к появлению новой противоэпилептической терапии, способной повлиять на ситуацию с фармакорезистентностью эпилепсии в лучшую сторону.

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-015-00127.

### Список литературы

1. Пискунов, А. К. Биомаркеры нейровоспаления / А. К. Пискунов // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27, № 1. – С. 63–73.
2. Aggarwal, B. B. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey / B. B. Aggarwal, C. S. Gupta, Ji Hye Kim // Blood. – 2012. – Vol. 119 (3). – P. 651–665.
3. Chin, Y. E. Activation of the STAT signaling pathway can cause expression of caspase 1 and apoptosis / Y. E. Chin, M. Kitagawa, K. Kuida, R. A. Flavell, X.-Y. Fu // Mol. Cell. Biol. – 1997. – Vol. 17. – P. 5328–5337.
4. Ding, Liu Suppression of microRNA-141 suppressed p53 to protect against neural apoptosis in epilepsy by SIRT1 expression / Liu Ding, Li Shu, Gong Lina et al. // J. Cell. Biochem. – 2019, Jun. – Vol. 120 (6). – P. 9409–9420.

5. El-Hodhod, M. A. Serum Fas and Bcl-2 in patients with epilepsy / M. A. El-Hodhod, H. Y. Tomoum, M. M. Abd Al-Aziz, S. M. Samaan // *Acta Neurol. Scand.* – 2006, May. – Vol. 113 (5). – P. 315–321.
6. Engel, T. CHOP regulates the p53–MDM2 axis and is required for neuronal survival after seizures / T. Engel, Sanz-Rodriguez Amaya, Eva M. Jimenez-Mateos et al. // *Brain.* – 2013, February. – Vol. 136, issue 2. – P. 577–592.
7. Engel, T. Elevated p53 and lower MDM2 expression in hippocampus from patients with intractable temporal lobe epilepsy / T. Engel, B. M. Murphy, C. K. Schindler, C. David, D. C. Henshall // *Epilepsy Research.* – 17 Oct. 2007. – Vol. 77 (2–3). – P. 151–156.
8. Junqiang, Feng. Mitochondrial damage in hippocampal neurons of rats with epileptic protein expression of Fas and caspase-3 / Feng Junqiang, Feng Lifang, Zhang Guiru // *Exp. Ther. Med.* – 2018, Sep. – Vol. 16 (3). – P. 2483–2489.
9. Kenneth, I. Strauss Brain region and epilepsy-associated differences in inflammatory mediator levels in medically refractory mesial temporal lobe epilepsy / I. Strauss Kenneth, V. Elisevich Kost // *J. Neuroinflammation.* – 2016. – Vol. 13 (1). – P. 270. doi: 10.1186/s12974-016-0727-z.
10. Kumar, A. Defective TNF- $\alpha$  induced apoptosis in STAT1-null cells due to low constitutive levels of caspases / A. Kumar, M. Commane, T. W. Flickinger, C. M. Horvath, G. R. Stark // *Science.* – 1997. – Vol. 278. – P. 1630–1632.
11. Mullington, J. Mediators of inflammation and their interaction with sleep: relevance for chronic fatigue syndrome and related conditions / J. Mullington, D. Hinze-Selch, T. Pollmacher // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2001. – Vol. 933. – P. 201–210.
12. Olson, J. K. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs / J. K. Olson, S. D. Miller // *The J. of Immunology.* – 2004. – № 173. – P. 3916–3924.
13. Qianya, Su. IFN- $\gamma$  induces apoptosis in human melanocytes by activating the JAK1/STAT1 signaling pathway / Su Qianya, Wang Fei, Dong Zhengbang, Chen Mei, Cao Rong // *Mol. Med. Rep.* – 2020, Oct. – Vol. 22 (4). – P. 3111–3116.
14. Scheffer, I. E. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate – Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology / I. E. Scheffer, J. French, E. Hirsch, et al. // *Epilepsia Open.* – 2016. – № 1. – P. 37–44.
15. Sooncheol, Lee. JNK MAPK Regulates IFN-Stimulated Genes and Cell Adhesion in Chemoresistant, Quiescent Leukemic Cells / L. Sooncheol, V. Shobha // *BioRxiv.* – 2019. – doi.org/10.1101/689570.
16. Skaper, S. D. An inflammation-centric view of neurological disease: beyond the neuron / S. D. Skaper, L. Facci, M. Zusso // *Frontiers in Cell. Neurosci.* – 2018. – № 12. – P. 72.
17. Tianchi, Zhou. Effects of carbamazepine combined with vitamin B12 on levels of plasma homocysteine, hs-CRP and TNF- $\alpha$  in patients with epilepsy / Zhou Tianchi, Wang Nuan, Xu Lei, Huang Hongli, Yu Chunyu, Zhou Hao // *Exp. Ther. Med.* – 2018, Mar. – Vol. 15 (3). – P. 2327–2332.
18. Um, M. A "classical" homodimeric erythropoietin receptor is essential for the antiapoptotic effects of erythropoietin on differentiated neuroblastoma SH-SY5Y and pheochromocytoma PC-12 cells / M. Um, A. W. Gross, H. F. Lodish // *Cell Signal.* – 2007. – Vol. 19 (3). – P. 634–645.
19. Wang, H.-K. Dynamic regulation effect of long non-coding RNA-UCA1 on NF- $\kappa$ B in hippocampus of epilepsy rats / H.-K. Wang, H. Yan, K. Wang, // *J. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2017, Jul. – V. 21 (13). – P. 3113–3119.

20. Wei, Duan. MicroRNA-155 contributes to the occurrence of epilepsy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway / Wei Duan, Yan Chen, Xiao-Rong Wang // *Int. J. Mol. Med.* – 2018, Sep. – Vol. 42 (3). – P. 1577–1584.

21. Ye, Wang. Interictal cytokine levels were correlated to seizure severity of epileptic patients: a retrospective study on 1218 epileptic patients / Wang Ye, Wang Desheng, Guo Dawen // *J. of Translat. Med.* – 2015. – Vol. 13, № 178. – doi: 10.1186/s12967-015-0742-3.

22. Yunbo, Shi. HMGB1 mediates microglia activation via the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway in coriaria lactone induced epilepsy / Shi Yunbo, Zhang Lingli, Teng Junfang, Miao Wang // *Mol. Med. Rep.* – 2018, Apr. – Vol. 17 (4). – P. 5125–5131.

### References

1. Piskunov, A. K. Biomarkery neyrovospaleniya [Biomarkers of neuroinflammation]. *Neyrokhimiya* [Neurochemistry], 2010, vol. 27, no 1, pp. 63–73.

2. Aggarwal, B. B., Gupta, S. C., Kim, Ji Hye. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*, 2012, vol. 119 (3), pp. 651–665.

3. Chin, Y. E., Kitagawa, M., Kuida, K., Flavell, R. A., Fu, X.-Y. Activation of the STAT signaling pathway can cause expression of caspase 1 and apoptosis. *Mol. Cell. Biol.*, 1997, vol. 17, pp. 5328–5337.

4. Liu, Ding, Li, Shu, Gong, Lina et al. Suppression of microRNA-141 suppressed p53 to protect against neural apoptosis in epilepsy by SIRT1 expression. *J Cell Biochem.*, 2019, Jun, vol. 120 (6), pp. 9409–9420.

5. El-Hodhod, M. A., Tomoum, H. Y., Abd Al-Aziz, M. M., Samaan, S. M. Serum Fas and Bcl-2 in patients with epilepsy. *Acta Neurol. Scand.*, 2006, May, vol. 113 (5), pp. 315–321.

6. Engel, T, Sanz-Rodriguez, A., Jimenez-Mateos, E. M. et al. CHOP regulates the p53–MDM2 axis and is required for neuronal survival after seizures. *Brain*, 2013, February, vol. 136, issue 2, pp. 577–592.

7. Engel, T., Murphy, B. M., Schindler, C. K., David, C., Henshall, D. C. Elevated p53 and lower MDM2 expression in hippocampus from patients with intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 17 Oct. 2007, vol. 77 (2–3), pp. 151–156.

8. Junqiang, Feng, Lifang, Feng, Guiru, Zhang. Mitochondrial damage in hippocampal neurons of rats with epileptic protein expression of Fas and caspase-3. *Exp. Ther. Med.*, 2018, Sep., vol. 16 (3), pp. 2483–2489.

9. Strauss, K. I., Elisevich, K. V. Brain region and epilepsy-associated differences in inflammatory mediator levels in medically refractory mesial temporal lobe epilepsy. *J. Neuroinflammation*, 2016, vol. 13 (1), p. 270, doi: 10.1186/s12974-016-0727-z.

10. Kumar, A., Commane, M., Flickinger, T. W., Horvath, C. M., Stark, G. R. Defective TNF- $\alpha$  induced apoptosis in STAT1-null cells due to low constitutive levels of caspases. *Science*, 1997, vol. 278, pp. 1630–1632.

11. Mullington, J., Hinze-Selch, D., Pollmacher, T. Mediators of inflammation and their interaction with sleep: relevance for chronic fatigue syndrome and related conditions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001, vol. 933, pp. 201–210.

12. Olson, J. K., Miller, S. D. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs. *The J. of Immunol.*, 2004, no. 173, pp. 3916–3924.

13. Qianya, Su, Fei, Wang, Zhengbang, Dong, Mei, Chen, Rong, Cao. IFN- $\gamma$  induces apoptosis in human melanocytes by activating the JAK1/STAT1 signaling pathway. *Mol. Med. Rep.*, 2020, Oct., vol. 22 (4), pp. 3111–3116.

14. Scheffer, I. E., French, J., Hirsch, E. et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate – Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology *Epilepsia Open*, 2016, no 1, pp. 37–44.
15. Sooncheol, Lee, Shobha, Vasudevan. JNK MAPK Regulates IFN-Stimulated Genes and Cell Adhesion in Chemoresistant, Quiescent Leukemic Cells. *BioRxiv.*, 2019, doi.org/10.1101/689570.
16. Skaper, S. D., Facci, L., Zusso, M. An inflammation-centric view of neurological disease: beyond the neuron. *Frontiers in Cell. Neurosci.*, 2018, no 12, p. 72.
17. Tianchi, Zhou, Nuan, Wang, Lei, Xu, Hongli, Huang, Chunyu, Yu, Hao, Zhou. Effects of carbamazepine combined with vitamin B12 on levels of plasma homocysteine, hs-CRP and TNF- $\alpha$  in patients with epilepsy. *Exp. Ther. Med.*, 2018, Mar., vol. 15 (3), pp. 2327–2332.
18. Um, M., Gross, A. W., Lodish, H. F. A "classical" homodimeric erythropoietin receptor is essential for the antiapoptotic effects of erythropoietin on differentiated neuroblastoma SH-SY5Y and pheochromocytoma PC-12 cells. *Cell Signal*, 2007, vol. 19 (3), pp. 634–645.
19. Wang, H.-K., Yan, H., Wang, K., Wang, J. Dynamic regulation effect of long non-coding RNA-UCA1 on NF- $\kappa$ B in hippocampus of epilepsy rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2017, Jul., vol. 21 (13), pp. 3113–3119.
20. Wei, Duan, Yan, Chen, Xiao-Rong, Wang. MicroRNA-155 contributes to the occurrence of epilepsy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Int. J. Mol. Med.*, 2018, Sep., vol. 42 (3), pp. 1577–1584.
21. Ye, Wang, Desheng, Wang, Dawen, Guo. Interictal cytokine levels were correlated to seizure severity of epileptic patients: a retrospective study on 1218 epileptic patients. *J. of Translat. Med.*, 2015, vol. 13, no. 178, doi: 10.1186/s12967-015-0742-3.
22. Yunbo, Shi, Lingli, Zhang, Junfang, Teng, Wang, Miao. HMGB1 mediates microglia activation via the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway in coriaria lactone induced epilepsy. *Mol. Med. Rep.*, 2018, Apr., vol. 17 (4), pp. 5125–5131.