

Ветрилэ Л.А., Карпова М.Н., Кузнецова Л.В.

Аутоантитела к глутамату, ГАМК и их рецепторам при эпилепсии

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Балтийская ул., 8

В обзоре обсуждается патогенетическая роль аутоантител (аутоАТ) к возбуждающим и тормозным нейромедиаторам к глутамату, ГАМК и их рецепторам в патогенезе эпилепсии. Приводятся данные клинических и экспериментальных исследований, в которых показано, что аутоАТ к глутаматным AMPA-, NMDA-рецепторам и к рецепторам ГАМК в высоких титрах обладают высокой патогенетической активностью, вызывая существенное снижение плотности соответствующих рецепторов и гибель нейронов. Обсуждаются результаты экспериментальных исследований о противосудорожном действии антител (АТ) к глутамату и опозитном проконвульсивном эффекте АТ к ГАМК на разных моделях эпилептической активности.

Ключевые слова: аутоантитела; глутамат; ГАМК; рецепторы; эпилепсия

Vetrile L.A., Karpova M.N., Kuznetzova L.V.

Autoantibodies to glutamate, GABA And their receptors in epilepsy

Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 8, Baltiiskaya str., 125315, Moscow, Russia

This review discusses the pathogenic role of autoantibodies (autoAB) to excitatory and inhibitory neurotransmitters glutamate, GABA and their receptors in the pathogenesis of epilepsy. The data of clinical and experimental studies show that glutamate AMPA and NMDA- receptors autoAB and GABA receptors autoAB in high titers are highly pathogenic, causing a significant decrease of the density of the receptors and contribute the neuronal death. Discusses the results of experimental data about of the anticonvulsant action of glutamate antibodies (AT) and opposite proconvulsant effect of GABA antibodies in different models of epileptic activity.

Key words: autoantibodies; glutamate; GABA, receptors; epilepsy

Эпилептогенез, по определению Г.Н. Крыжановского, является ярким примером дисрегуляционной патологии, а сама эпилепсия — дисрегуляционной болезнью. В основе эпилепсии лежит патологическая эпилептическая система, которая охватывает не только двигательную, но и другие сферы деятельности ЦНС, иммунную систему и другие интегративные системы [1, 2].

Согласно современным представлениям об эпилептогенезе, иммунным процессам отводится особая роль в дебюте заболевания, стадии его доклинического и клинического течения. Угнетение гуморального и клеточного звеньев иммунитета наблюдается уже в доклинической стадии эпилепсии. Регуляторное влияние ЦНС на иммунную систему опосредуется нейромедиаторами, нейрогормонами и нейропептидами [3—5]. Многие эндогенные биорегуляторы, такие, как нейропептиды, гормоны, цитокины, продуцируются как в ЦНС, так и в иммунной системе [6].

Для корреспонденции: Ветрилэ Лучия Александровна, к.м.н., вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии, e-mail: vetrile.L@yandex.ru

На иммунокомпетентных клетках имеются рецепторы почти ко всем известным нейрорегуляторным факторам [3—5]. Иммунная система в свою очередь может регулировать деятельность ЦНС посредством цитокинов и аутоантител (аутоАТ) к антигенам нервной ткани [7, 8].

Одним из существенных проявлений иммунных дисфункций при эпилепсии является усиленная продукция аутоАТ к нейромедиаторам и их рецепторам, ферментам, пептидам и другим нейроантигенам. Согласно сетевой теории Ерне (Jerne) иммунная система здорового человека продуцирует аутоАТ ко всем антигенам собственного организма [9]. Изучение биологической и физиологической роли естественных аутоАТ остается одной из актуальных проблем иммунологии. Фундаментальными исследованиями А.Я. Кульберга и Грабар (Grabar P.) доказано, что основная роль естественных антител (АТ) состоит в поддержании иммунного гомеостаза [10, 11]. Естественные АТ классов IgG и IgM к различным антигенам — идиопатические (аутоАТ 1-го порядка) и антиидиопатические (аутоАТ 2-го порядка) — явля-

ются составной частью иммунной сети. В норме их концентрации поддерживаются в определенных физиологических пределах. Сопряженность между содержанием аутоАТ и соответствующих антиидиотипических АТ является условием нормального функционирования иммунной и нервной систем [12].

Повышение судорожной готовности мозга сопровождается нарушением функционирования многих систем, в том числе, глутамат- и ГАМК-ергических. Вовлеченные в патогенез эпилептической активности возбуждающие глутаматные и тормозные ГАМК-рецепторы мембран нейронов являются среди всех известных классических рецепторов самыми «сложными» по своей структуре и наличию разнообразных аллостерических модуляторов. Изменение баланса между глутамат- и ГАМК-ергическими процессами являются ключевыми в патогенезе эпилепсии [13, 14].

Многочисленные клиничко-экспериментальные данные свидетельствуют об участии аутоАТ к нейромедиаторам и их рецепторам в механизмах развития эпилепсии. У больных эпилепсией и на экспериментальных моделях у животных обнаружена усиленная продукция аутоАТ к глутаматным NMDA- и AMPA-рецепторам, к ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторам, рецептору глицина, глутаматдекарбоксилазе, потенциал-зависимому калиевому каналному комплексу, белку S100b, глияльному фибриллярному кислому белку, фактору роста нервов, фосфолипидам, основному белку миелина, а также к нейромедиаторам — глутамату, ГАМК, серотонину и дофамину [15—20].

Аутоантитела к глутаматным рецепторам

АутоАТ к AMPA рецептору. В аутоиммунный процесс при эпилепсии вовлечены различные субъединицы глутаматного AMPA рецептора. В настоящее время аутоАТ к GluR3B субъединице AMPA рецептора обнаружены у значительного числа пациентов с различными видами эпилепсии: фокальной [21, 22] и тяжелыми формами резистентной эпилепсии [23, 24]. В ходе экспериментального анализа нейротропного действия АТ к GluR3 и глутамата было установлено совпадение их эффектов, т.е., АТ дублируют эффект эндогенного лиганда — глутамата [25, 26]. Это подтверждается клиническими и экспериментальными исследованиями. Экспериментальные данные были получены как при системном введении АТ, так и в культуре нейронов головного мозга. Установлено, что сыворотка крови и спинномозговая жидкость (СМЖ) больных, содержащие высокий уровень аутоАТ к GluR3B, вызывала гибель нейронов гиппокампа в культуре клеток. Аффинно-очищенные АТ к GluR3B в концентрации равной 1 мкМ вызывали изменения мембранного потенциала в Хе-

porus ооцитах. Показательно, что именно в этой концентрации АТ к GluR3B обнаруживаются в сыворотке крови больных эпилепсией [27]. По мнению авторов, небольшая деполяризация, вызываемая аутоАТ к GluR3B, может подавлять гиперполяризацию, вызываемую тормозными нейронами, а также снимать Mg²⁺ блок, облегчая активацию NMDA-рецепторов. Кроме того, аутоАТ к GluR3B могут понижать порог комплемент-индуцированной нейрональной гибели, так как, минимальная активация ионотропных рецепторов увеличивает чувствительность кортикальных нейронов к комплементарной атаке [23, 28].

Таким образом, АТ к GluR3 субъединице AMPA рецептора действуют как высокоспецифичные агонисты глутаматных рецепторов, вызывают гибель нейронов головного мозга, усиливая патологический процесс. Однако было обнаружено, что не все АТ к GluR3 субъединице AMPA-рецепторов вызывают их активацию. Установлено, что АТ с аминокислотной последовательностью 372—395 вызывают в культуре фетальных кортикальных нейронов мыши повышенную электрическую активность. Сходные изменения вызывала и сыворотка крови пациентов с эпилепсией Расмуссена. Вместе с тем, иммунизация крыс и мышей разных линий коротким GluR3B-пептидом (с последовательностью аминокислот 245—274) не вызывала спонтанной судорожной активности, а приводила к снижению частоты судорог и их тяжести в ответ на введение конвульсанта пентилентетразола по сравнению с не иммунизированными животными [26, 27, 29, 30]. В спектре неврологических дегенеративных заболеваний аутоАТ к GluR3 субъединице AMPA-рецепторов с аминокислотной последовательностью 372—395 обнаружены только у больных эпилепсией и частота их выявления коррелировала с неврологическими и поведенческими расстройствами [26].

В крови больных с различными видами эпилепсии обнаружено существенное повышение содержания аутоАТ к GluR1 субъединице AMPA-рецепторов [31]. Показано, что кроличьи АТ к субъединице GluR1 способны вызывать увеличение Ca²⁺ и деэnergизацию митохондрий и приводить к некротическим повреждениям в нейронах гиппокампа и мозжечка [32]. Повышение уровня аутоАТ к GluR1 субъединице выявлено и у детей с эпилепсией и пароксизмальными состояниями [33]. Увеличение содержания аутоАТ к GluR1 субъединице может быть связано с действием токсических концентраций глутамата и оксида азота (NO) на белковые и липидные структуры нейрональных мембран и на проницаемость ГЭБ. Развитие гипоксии во время судорожного приступа, увеличение концентрации NO, последу-

ющее некротическое повреждение нейрональных мембран и повышение проницаемости ГЭБ могут приводить к проникновению фрагментов рецепторов в кровь и создавать условия для образования аутоАТ к ним [33, 34].

АутоАТ к NMDA рецептору. У значительного числа больных эпилепсией в сыворотке крови обнаружены аутоАТ к субъединицам глутаматного NMDA рецептора: NR1 и NR2A/B [26, 35, 36]. В экспериментах на крысах внутрижелудочковые инъекции АТ к субъединицам NMDA-рецептора приводили к существенному снижению NMDA рецепторов в нейронах гиппокампа [37].

Снижение плотности NMDA рецепторов в культуре клеток гиппокампа крыс обнаружено при ее культивировании со СМЖ пациентов, содержащей аутоАТ к субъединице NR1 NMDA рецепторов; при этом снижение плотности рецепторов коррелировало с титром аутоАТ [37]. СМЖ пациентов, содержащая аутоАТ к NR1 субъединице NMDA рецептора, подавляла индукцию длительной потенциации в срезах гиппокампа мышей [38]. Введение АТ к NR1 субъединице NMDA рецептора в префронтальную кору мозга крыс приводило к повышению внеклеточной концентрации глутамата. По мнению авторов, АТ блокируют внеклеточный эпитоп субъединицы NR1 NMDA рецептора, что в свою очередь способствует повышению уровня глутамата и дисбалансу между AMPA- и NMDA-рецепторами [39, 40].

В сыворотке крови и СМЖ больных эпилепсией определяются повышенные титры аутоАТ к NR2A/B субъединицы NMDA рецептора, которые также характеризуются высокой патогенностью. В экспериментальных исследованиях было показано, что высокие концентрации АТ к субъединице NR2A/B NMDA рецептора вызывают гибель нейронов посредством активации NMDA рецепторов, значительно снижают плотность рецепторов на мембранах нейронов гиппокампа и индуцируют поведенческие и когнитивные расстройства. В то же время низкие концентрации АТ к NR2A/B субъединицы NMDA рецептора положительно модулируют рецепторную функцию, усиливая синаптическую передачу [26].

Аутоантитела к рецепторам ГАМК

В патогенезе эпилепсии вовлечены и аутоАТ к рецепторам ГАМК, основному тормозному нейромедиатору ЦНС.

АутоАТ к ГАМК_B рецептору идентифицированы у больных с лимбическим энцефалитом [41]. У большинства пациентов с аутоАТ к ГАМК_B рецептору развивались судороги или эпилептический

статус, которые прекращались после иммунотерапии. Это позволило авторам прийти к выводу, что высокая частота эпилептических приступов связана с высоким титром аутоАТ к ГАМК_B рецептору [18, 41].

АутоАТ к ГАМК_A рецептору выявлены у больных с энцефалитом и эпилептическим статусом. АТ, выделенные из СМЖ пациентов, реагировали с $\alpha 1$ и $\beta 3$ субъединицами ГАМК_A рецептора [42]. По крайней мере, четыре мутации $\alpha 1$ -субъединицы связаны с генерализованной эпилепсией [43]. Мутации $\beta 3$ субъединицы выявлены у детей с абсансной эпилепсией [44]. СМЖ пациентов, содержащая аутоАТ к ГАМК_A рецептору, культивируемая с культурой гиппокампальных нейронов крысы, вызывала снижение плотности синаптических ГАМК_A рецепторов, но не влияла на общую плотность рецепторных кластеров — синаптических и внесинаптических, что свидетельствует о миграции синаптических рецепторов к внесинаптическим сайтам [42]. Авторы полагают, что высокий титр аутоАТ к ГАМК_A рецепторам и вызываемое ими снижение плотности синаптических рецепторов могут быть причиной тяжелых судорог, устойчивых к действию антиэпилептических препаратов.

Аутоантитела к глутамату и ГАМК

Высокие показатели уровня аутоАТ к глутамату и ГАМК были выявлены у больных с фокальной эпилепсией и у детей с посттравматической эпилепсией [45]. В экспериментальных условиях усиленную продукцию аутоАТ к глутамату и ГАМК обнаружили у мышей в процессе пентилентетразолового киндлинга [46]. Киндлинг, как модель хронической эпилептизации мозга, наиболее близка к человеческой эпилепсии и отражает существенные стороны патогенеза эпилептического синдрома, приближая его к клиническим особенностям развития заболевания [2, 47, 48]. На 14-й день киндлинга аутоАТ к глутамату были обнаружены у всех опытных животных, а аутоАТ к ГАМК у 60% мышей. При этом частота обнаружения аутоАТ к ГАМК коррелировала с тяжестью судорожной реакции: у мышей с тяжестью судорог в 4—5 баллов процент обнаружения аутоАТ к ГАМК был значительно ниже, чем у животных с тяжестью судорог в 1—3 балла [46].

Индукцию синтеза аутоАТ к глутамату и ГАМК при эпилепсии можно рассматривать как свидетельство нарушения нейроиммунного взаимодействия при данной форме патологии ЦНС. Повышение частоты и уровня выявляемых аутоАТ может служить прогностическим критерием тяжелого течения заболевания и использоваться уже на ранних этапах подбора

адекватной противоэпилептической терапии. Вполне вероятно, что выявляемые аутоАТ могут ассоциироваться с некоторыми формами эпилепсии [35, 49]. Однако эпилепсия сама по себе, а также прием антиэпилептических препаратов оказывают существенное влияние на реактивность иммунной системы, поэтому достаточно сложно определить роль выявляемых аутоАТ к нейромедиаторам в патогенезе эпилепсии.

АТ к глутамату и ГАМК при острой генерализованной и хронической эпилептической активности

Учитывая определенную молекулярную схожесть структуры и антигенной специфичности аутоАТ и АТ, индуцируемых искусственными экзогенными конъюгатами нейромедиатор-белок, представляется естественной однотипность механизмов их действия на организм. Исходя из этого, одним из подходов к изучению роли выявляемых аутоАТ к нейромедиаторам в патогенезе эпилепсии является инициация образования аутоАТ путем активной иммунизации животных соответствующим конъюгатом или системным введением аффинно-очищенных АТ.

Антитела к глутамату. В опытах на мышах C57Bl/6 на модели острых генерализованных судорог, вызванных внутривенным титрованием конвульсанта пентилентетразола, было показано, что АТ к глутамату, индуцируемые активной иммунизацией конъюгатом глутамата с бычьим сывороточным альбумином, оказывают выраженное противосудорожное действие, вызывая повышение порогов клонических судорог и тонической фазы судорог с летальным исходом, а также увеличивая латентный период появления указанных судорог [50, 51]. Противосудорожный эффект АТ к глутамату на острые генерализованные судороги был обнаружен и при их предварительном однократном системном (внутрибрюшинном и интраназальном) введении [52, 53]. Противосудорожное действие АТ к глутамату было подтверждено и на модели фокальной пенициллин-индуцированной эпилептической активности у ненаркотизированных свободно передвигающихся крысах [54]. Однако АТ к глутамату при их внутрибрюшинном введении не оказывали влияния на динамику развития хронической эпилептизации мозга — пентилентетразолового киндлинга у мышей C57Bl/6. Вместе с тем, они оказывали противосудорожное действие на острые генерализованные судороги у мышей с повышенной в результате пентилентетразолового киндлинга судорожной активностью мозга [55].

Антитела к ГАМК. АТ к основному тормозному медиатору ГАМК при предварительном однократном внутрибрюшинном введении оказывали противоположное проконвульсивное действие на острые генерализованные судороги, вызванные внутривенным титрованием конвульсанта пентилентетразола, которое выражалось в снижении порогов клонических судорог и тонической фазы судорог с летальным исходом и в уменьшении латентного периода возникновения указанных судорог у мышей C57Bl/6 [56]. Однократное внутрибрюшинное введение АТ к ГАМК оказывало проконвульсивное действие и в процессе хронической эпилептизации мозга мышей — пентилентетразолового киндлинга, вызывая увеличение количества животных с судорогами и тяжести судорог [56].

Совпадение эффектов АТ к глутамату при активной иммунизации конъюгатом глутамата с бычьим сывороточным альбумином и при других способах их введения свидетельствует о существовании общего механизма их действия на ЦНС. Механизм действия АТ на ЦНС — это сложный процесс, включающий несколько аспектов. Известно, что АТ, индуцируемые активной иммунизацией или при их системном введении, способны проникать через ГЭБ в ЦНС и оказывать действие на функциональное состояние соответствующих рецепторов в результате связывания нейромедиатора. Об этом свидетельствуют результаты исследований, в которых было показано изменение спектральных характеристик электрической активности разных структур мозга, а также уровней нейромедиаторов — серотонина, дофамина и их метаболитов в коре и гиппокампе головного мозга экспериментальных животных (мышей C57Bl/6 и крыс Вистар) при активной иммунизации соответствующими конъюгатами или при однократном внутрибрюшинном введении АТ к серотонину и дофамину [57—59].

Можно предположить, что в результате связывания глутамата и ГАМК, проникшими в ЦНС АТ, происходит подавление активности глутаматергической и усиление ГАМК-ергической систем достаточной для того, чтобы до некоторой степени восстановить нарушенный баланс, с чем, возможно, и связан противосудорожный эффект АТ к глутамату и противоположное проконвульсивное действие АТ к ГАМК. Это предположение подтверждается исследованием, выполненным на модели иммобилизационного стресс-синдрома у крыс, в котором было показано, что интраназальное введение АТ к глутамату приводило к восстановлению уровней глутамата и ГАМК в гиппокампе, измененных в результате стрессорного воздействия [60]. Исследованием методом микродиагностики было показано, что иммунизация крыс конъю-

глатом глутамата с бычьим сывороточным альбумином изменяет в дорсальном гиппокампе профиль содержания глутамата и ГАМК в динамике стрессорного воздействия и постстрессорного периода [61]. Кроме того, нельзя исключить и опосредованное действие АТ через медиаторы иммунной системы (цитокины) или через другие нейромедиаторные системы мозга, в частности, дофаминергической [62].

Заключение

Представленные данные позволяют рассматривать аутоАТ к нейромедиаторам и их рецепторам как посредников и модуляторов нейроиммунных взаимодействий в условиях дисрегуляции нервной и иммунной систем. АТ к возбуждающим и тормозным нейромедиаторам глутамату и ГАМК, играющие ключевую роль в патогенезе эпилептической активности, оказывают нейромодулирующее действие, изменяя активность патологической эпилептической системы. АТ к глутамату оказывают протективное противосудорожное действие, а антитела к ГАМК — оппозитное, проконвульсивное. На основании приведенных литературных данных можно прийти к заключению, что изучение роли нейроиммунных процессов в патогенезе эпилепсии, в частности, образование аутоАТ к нейромедиаторам и их рецепторам, является перспективным направлением в разработке новых подходов к диагностике и лечению эпилепсии. Определение спектра и уровня аутоАТ к глутамату и ГАМК у больных эпилепсией может служить важным критерием определения тяжести заболевания и назначения адекватного лечения.

Список литературы

1. Крыжановский Г.Н. Регуляция и дисрегуляция в живых системах. *Патогенез*. 2007; приложение 1: 4-5.
2. Крыжановский Г.Н. Фундаментальные механизмы и общие закономерности дисрегуляционной патологии нервной системы. В кн.: Гусев Е.И., Крыжановский Г.Н. *Дисрегуляционная патология нервной системы*. Москва: ООО Мед. информ. Агентство; 2009. С. 100-106.
3. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Сениашвили Р.И. *Нейроиммунопатология*. Москва: НИИ ОПП; 2003; 438.
4. Boldyrev A., Bryushkova E., Vladychenskaya E. NMDA-receptors in immunocompetent cells. *Biochemistry*. 2012; 77(12): 128-34.
5. Nedergaard M., Takano T., Hansen A. Beyond the role of glutamate as a neurotransmitter. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3 (9): 748-55.
6. Blaloc J. The immune system as the sixth sense. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 126-138.
7. Bauer S., Sepok S., Todorova-Rudolph A., Nowak M., Koller M., Lorenz R. et al. Etiology and site of temporal lobe epilepsy influence postictal cytokine release. *Epilepsy Res.* 2009; 86 (6): 82-8.
8. Maroso M., Balosso S., Ravizza T., Liu J., Bianchi M.E., Vezzani A. Interleukin-1 type 1 receptor/Toll-like receptor signaling in epilepsy: the importance of IL-1beta and high-mobility group box 1. *J. Internat. Med.* 2011; 270 (4): 319-26.
9. Jerne N.K. Towards network theory of the immune system. *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)*. 1974; 125: 309-19.
10. Кульберг А.Я. *Регуляция иммунного ответа*. М. 1986.
11. Grabar P. Autoantibodies and the physiological role of immunoglobulins. *Immunol. Today*. 1983; 4 (12): 337-40.
12. Морозов С.Г., Гнеденко Б.Б., Грибова И.Е., Ключник Т.П., Сидякин А.А. и др. «Иммунная сеть» аутоантител к белкам нервной ткани в норме и при патологии. *Патогенез*. 2006; 4(1): 26-30.
13. Гусев Е.И., Техт А.Б. Некоторые аспекты патогенеза эпилепсии. *Медицинский академический журнал*. 2006; 6 (2): 3-11.
14. El-Hassar L., Milh M., Wendling F., Ferrand N., Escalapez M., Bernard C. Cell domain-dependent changes in the glutamatergic and GABAergic drives during epileptogenesis in the rat CA1 region. *The Journal of Physiology*. 2007; 578: 193-211.
15. Кузнецова Л.В., Ветрилэ Л.А., Карнова М.Н. Нейроиммунологические аспекты патогенеза эпилепсии. (Обзор). *Успехи физиологических наук*. 2014; 45 (3): 3-22.
16. Ekizoglu E., Tuzun E., Woodhall M. Investigation of neuronal autoantibodies in two different focal epilepsy syndromes. *Epilepsia*. 2014; 55 (3): 414-22.
17. Falip M., Carreno M., Miro J., Saiz A., Villanueva V., Quilez A. Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19 (6): 827-33.
18. Hofberger R., Tiulaer M.J., Sabater L., Dome B., Rozsas A., Hegedus B. et al. Encephalitis and GABA(B) receptor antibodies: Novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*. 2013; 81: 1500-6.
19. Petit-Pedrol M., Armangue T., Peng X., Bataller L., Cellucci T., Davis R. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus and antibodies to the GABA A receptor: a case series characterization of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 276-86.
20. Armangue T., Peng X. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterization of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 276-86.
21. Feichtinger M., Wiendl H., Korner E., Holl A., Gruber L., Fazekas F. et al. No effect of immunomodulatory therapy in focal epilepsy with positive glutamate receptor type 3-antibodies. *Seizure*. 2006; 15 (5): 350-4.
22. Wiendl H., Bien C.G., Bernasconi P., Fleckenstein B., Elger C.E., Dichgans J. et al. GluR3 antibodies: Prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology*. 2001; 57 (8): 1511-4.
23. Levite M., Ganor Y. Autoantibodies to glutamate receptors can damage the brain in epilepsy, systemic lupus erythematosus and encephalitis. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2008; 8 (7): 1141-60.
24. Mantegazza R., Bernasconi P., Baggi F., Mantegazza R., Bernasconi P., Baggi F. et al. Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease.

- ase and intractable seizures. *J. Neuroimmunol.* 2002; 131 (1-2): 179-85.
25. Carlson N.G., Gahring L.C., Twyman R.T., . Identification of amino acid in the glutamate receptor, GluR3, important for antibody-binding and receptor specific activation. *J. Biol. Chem.* 1997; 272 (17): 1295-301.
26. Levite M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: anti-AMPA-GLUR3 antibodies, anti-NMDA-NR1, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGLUR1 antibodies or anti-mGLUR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: epilepsy, encephalitis, cerebellar ataxia, systemic lupus erythematosus (SLE) and neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, schizophrenia, mania or stroke. *J. Neural Transm.* 2014; 121(8):1029-75.
27. Ganor Y., Goldberg-Stern H., Amrom D., Lerman-Sagie T., Teichberg V., Pelled D. et al. Autoimmune epilepsy: some epilepsy patients harbor autoantibodies to glutamate receptors and dsDNA on both sides of the blood-brain barrier, which may kill neurons and decrease in brain fluids after Hemispherotomy. *Clin. Dev. Immunol.* 2004; 11 (3-4): 241-52.
28. Xiong Z.Q., McNamara J.O. Fleeting activation of ionotropic glutamate receptors sensitizes cortical neurons to complement attack. *Neuron.* 2002; 36 (3): 363-74.
29. Ganor Y., Goldberg-Stern H., Blank M., Shoenfeld Y., Dobrynina LA, Kalashnikova L., Levite M. Antibodies to glutamate receptor subtype 3 (GluR3) are found in some patients suffering from epilepsy as the main disease, but not in patients whose epilepsy accompanies antiphospholipid syndrome or Sneddon's syndrome. *Autoimmunity.* 2005; Sep; 38(6): 417-24.
30. Whitney K.D., McNamara J.O. GluR3 autoantibodies destroy neural cells in a complement-dependent manner modulated by complement regulatory proteins. *J. Neurosci.* 2000; 20 (19): 7307-16.
31. Дамбинова С.А., Изыкенова Г.А. Аутоантитела к подтипам глутаматных рецепторов — маркеры функционального поражения головного мозга: их диагностическое значение для выявления пароксизмальной активности и ишемии. *Журн. высш. нервн. деят.* 1997; 47 (2): 439-46.
32. Сорокина Е.Г., Сторожевых Т.П., Сенилова Я.Е., Гранстрем О.К., Реутов В.П., Пинелис В.Г. Действие антител к AMPA-рецепторам глутамата на нейроны мозга в первичных культурах мозжечка и гиппокампа. *Бюл. экпер. биол. и мед.* 2006; 142 (7): 59-62.
33. Пинелис В.Г., Сорокина Е.Г. Аутоиммунные механизмы модуляции активности глутаматных рецепторов при эпилепсии и черепно-мозговой травме у детей. *Вестник российской АМН.* 2008; 12: 44-51.
34. Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Гранстрем О.К., Пинелис В.Г. Возможная роль оксида азота в повреждении глутаматных рецепторов при эпилепсии. *Известия национальной академии наук Беларуси. Серия медико-биологических наук.* 2002; 1: 18-22.
35. Bien C.G. Value of autoantibodies for prediction of treatment response in patients with autoimmune epilepsy: Review of the literature and suggestions for clinical management. *Epilepsia.* 2013; 54 (2): 48-55.
36. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Rosenfeld M.R., Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011; 10 (1): 63-74.
37. Hughes E.G., Peng X., Gleichman A.J., Lai M., Zhou L., Tsou R. et al. Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *J. Neurosci.* 2010; 30 (17): 5866-75.
38. Zhang Q., Tanaka K., Sun P., Nakata M., Yamamoto R., Sakimura K. et al. Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients. *Neurobiol. Dis.* 2012; 45: 610-5.
39. Bauer J., Vezzani A., Bien C.G. Epileptic encephalitis: the role of the innate and adaptive immune system. *Brain Pathol.* 2012; 22 (2): 412-21.
40. Manto M., Dalmau J., Didelot A., Rogemond V., Honorat J. Afferent facilitation of corticomotor responses is increased by IgG of patients with NMDA-receptor antibodies. *J. Neurol.* 2011; 258: 27-33.
41. Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology.* 2011; 77 (2): 179-89.
42. Petit-Pedrol M., Armangue T., Peng X. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterization of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 276-86.
43. Zhou C., Huang Z., Ding L., Deel M.E., Arain F.M., Murray C.R. et al. Altered cortical GABA_A receptor composition, physiology, and endocytosis in a mouse model of a human genetic absence epilepsy syndrome. *J. Biol. Chem.* 2013; 288: 21458-72.
44. Tanaka M., Olsen R.W., Medina M.T., Schwartz E., Alonso M.E., Duron R.M. et al. Hyperglycosylation and reduced GABA currents of mutated GABRB3 polypeptide in remitting childhood absence epilepsy. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 82: 1249-61.
45. Лусникова И.В. Клинические и нейроиммунологические аспекты фармакорезистентной эпилепсии: Автореф. дис. кан. мед. наук. М.: Рос. гос. мед. ун-т. Фед. агент. по здравоохран. и соц. разв. 2008.
46. Ветрилэ Л.А., Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю., Карпова М.Н. Аутоантитела к глутамату, ГАМК, серотонину и дофамину в динамике развития хронической эпилептизации мозга мышей C57Bl/6. *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* 2010; 2: 11-4.
47. Ребров И.Г., Карпова М.Н., Андреев А.А., Клишина Н.Ю., Калинина М.В., Кузина О.С. и др. СГ-проводимость ГАМК_A-рецепторного комплекса синаптических мембран коры головного мозга крыс на раннем этапе развития хронической эпилептизации мозга. *Бюл. экпер. биол. и мед.* 2006; 142 (8): 139-41.
48. Bazyan A.S., Zhulin V.V., Karpova M.N., Klishina N.Y., Glebov R.N. Long-term reduction of benzodiazepine receptor density in the rat cerebellum by acute seizures and kindling and its recovery 6 months later by a pentylenetetrazole challenge. *Brain Res.* 2001; 888 (2): 212-20.
49. Brenner T., Sills G.J., Hart Y., Howell S, Waters P., Brodie M.J. et al. Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia.* 2013; 6: 1028-35.
50. Карпова М.Н., Ветрилэ Л.А., Клишина Н.Ю., Трекова Н.А., Кузнецова Л.В., Евсеев В.А. Повышение порогов судорожной реакции к конвульсанту коразолу после активной иммунизации конъюгатом глутамат-БСА мышей разных генетических линий. *Бюл. экпер. биол. и мед.* 2003; 136 (9): 287-9.
51. Карпова М.Н., Ветрилэ Л.А., Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю. Повышение порогов судорожной реакции после активной иммунизации конъюгатом глута-

мат-БСА мышей и при системном введении антител к глутамату. *Патогенез*. 2011; 1: 21-6.

52. *Евсеев В.А., Карпова М.Н., Ветрилэ Л.А., Клишина Н.Ю., Кузнецова Л.В., Трекова Н.А.* Антитела к глутамату при системном введении повышают пороги судорожной реакции к пентилентетразолу. *Бюл. exper. биол. и мед.* 2005; 140 (9): 276-8.

53. *Карпова М.Н., Кузнецова Л.В., Ветрилэ Л.А., Клишина Н.Ю.* Повышение порогов судорожной реакции после интраназального введения антител у мышей C57Bl/6. *Бюл. exper. биол. и мед.* 2013; 155 (3): 282-5.

54. *Кузнецова Л.В., Карпова М.Н., Ветрилэ Л.А., Клишина Н.Ю.* Влияние антител к глутамату на фокальную пенициллининдуцированную эпилептическую активность. *Бюл. exper. биол. и мед.* 2013; 155 (5): 555-8.

55. *Карпова М.Н., Ветрилэ Л.А., Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю., Трекова Н.А.* Влияние системного введения антител к глутамату на судорожную реакцию мышей C57Bl/6, подвергшихся пентилентетразоловому киндлингу. *Бюл. exper. биол. и мед.* 2007; 143 (6): 611-3.

56. *Карпова М.Н., Ветрилэ Л.А., Трекова Н.А., Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю., Евсеев В.А.* Нейроиммунномодулирующее действие антител к ГАМК на острую генерализованную и хроническую эпилептическую активность. *Бюл. exper. биол. и мед.* 2006; 142 (11): 505-8.

57. *Евсеев В.А., Трекова Н.А., Ветрилэ Л.А., Миковская О.И., Башарова Л.А., Грудень М.А. и др.* Нейромодулирующее влияние антител к серотонину на поведенческие реакции, уровень нейромедиаторов в ЦНС и лигандсвязывающую активность центральных серотониновых рецепторов у мышей линии C57Bl/6 и BALB/c. *Бюл. exper. биол. и мед.* 2001; 132 (7): 27-9.

58. *Евсеев В.А., Миковская О.И., Ветрилэ Л.А., Трекова Н.А., Башарова Л.А., Грудень М.А. и др.* Антитела к дофамину как нейромодуляторы поведенческих реакций мышей разных генотипов. *Журн. высш. нервн. деят.* 2002; 52 (3): 320-5.

59. *Панкова Н.Б., Ветрилэ Л.А., Башарова Л.А., Крушина Н.А., Хлебникова Н.Н., Родина В.И. и др.* Иммунизация крыс конъюгатами дофамина и серотонина с бычьим сывороточным альбумином предотвращает развитие экспериментального МФТП-индуцированного депрессивного синдрома (по электрофизиологическим показателям). *Журн. высш. нервн. деят.* 2003; 53 (2): 199-207.

60. *Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., Кудрин В.С., Клодт П.М.* Влияние антител к глутамату на развитие стресс-реакции и содержание нейромедиаторов в гиппокапе и гипоталамусе крыс с разной поведенческой активностью. *Бюл. exper. биол. и мед.* 2013; 155 (3): 293-8.

61. *Умрюхин А.Е., Чекмарева Н.Ю., Сотников С.В., Ветрилэ Л.А., Захарова И.А.* Микродиализное исследование содержания глутамата и ГАМК в дорсальном гиппокампе у крыс на фоне иммунизации конъюгатом глутамата с бычьим сывороточным альбумином. *Неврол. вестник*. 2013; 45 (1): 27-33.

62. *Chuhna N., Zhang H., Masson J., Zhuang X., Sulzer D., Hen R. et al.* Dopamine neurons mediate a fast excitatory signal via their glutamatergic synapses. *The J. of Neurosci.* 2004; 24 (4): 972-81.

References

1. *Kryzhanovskiy G.N.* Regulation and dysregulation in living systems. *Patogenez*. 2007; Prilozhenie 1: 4-5. (in Russian)

2. *Kryzhanovskiy G.N.* Fundamental mechanisms and general regularities of the nervous system of pathology dizregulation. *V kn.: Gusev E.I., Kryzhanovskiy G.N. Dizregulyatsionnaya patologiya nervnoy sistemy*. Moscow: OOO Med. inform. Agentstvo; 2009. S. 100-6. (in Russian)

3. *Kryzhanovskiy G.N., Magaeva S.V., Sepiashvili R.I.* *Neuroimmunopatologiya*. Moscow: SRI RFP; 2003. (in Russian)

4. *Boldyrev A., Bryushkova E., Vladychenskaya E.* NMDA-receptors in immunocompetent cells. *Biochemistry*. 2012; 77(12): 128-34.

5. *Nedergaard M., Takano T., Hansen A.* Beyond the role of glutamate as a neurotransmitter. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3 (9): 748-55.

6. *Blaloc J.* The immune system as the sixth sense. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 126-138.

7. *Bauer S, Cepok S, Todorova-Rudolph A, Nowak M, Koller M, Lorenz R. et al.* Etiology and site of temporal lobe epilepsy influence postictal cytokine release. *Epilepsy Res.* 2009; 86 (6): 82-8.

8. *Maroso M, Balosso S, Ravizza T, Liu J, Bianchi M.E, Vezzani A.* Interleukin-1 type 1 receptor/Toll-like receptor signaling in epilepsy: the importance of IL-1beta and high-mobility group box 1. *J. Internat. Med.* 2011; 270 (4): 319-26.

9. *Jerne N.K.* Towards network theory of the immune system. *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)*. 1974; 125: 309-19.

10. *Kul'berg A.Ya.* Regulation of the immune response. Moscow. 1986. (in Russian)

11. *Grabar P.* Autoantibodies and the physiological role of immunoglobulins. *Immunol. Today*. 1983; 4 (12): 337-40.

12. *Morozov S.G., Gnedenko B.B., Gribova I.E., Klyushnik T.P., Sidyakin A.A.* «Immune Network» autoantibodies to neural tissue proteins in normal and pathological conditions. *Patogenez*. 2006; 4(1): 26-30. (in Russian)

13. *Gusev E.I., Gekht A.B.* Some aspects of the pathogenesis of epilepsy. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal*. 2006; 6 (2): 3-11. (in Russian)

14. *El-Hassar L., Milh, F. Wendling., Ferrand N., Escalapez I M., Bernard C.* Cell domain-dependent changes in the glutamatergic and GABAergic drives during epileptogenesis in the rat CA1 region. *The Journal of Physiology*. 2007; 578: 193-211.

15. *Kuznetsova L.V., Vetrile L.A., Karpova M.N.* Neuroimmunologi aspects of the pathogenesis of epilepsy. (Review). *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2014; 45 (3): 3-22. (in Russian)

16. *Ekizoglu E., Tuzun E., Woodhall M.* Investigation of neuronal autoantibodies in two different focal epilepsy syndromes. *Epilepsia*. 2014; 55 (3): 414-22.

17. *Falip M., Carreno M., Miro J., Saiz A., Villanueva V., Quilez A.* Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19 (6): 827-33.

18. *Hofberger R., Titulaer M.J., Sabater L., Dome B., Rozsas A., Hegedus B. et al.* Encephalitis and GABA(B) receptor antibodies: Novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*. 2013; 81: 1500-6.

19. *Petit-Pedrol M., Armangue T., Peng X., Bataller L., Cellucci T., Davis R.* Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus/ and antibodies to the GABA A receptor: a ca-

Поступила 26.02.15

se series characterization of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 276-86.

20. *Armangue T., Peng X.* Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterization of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 276-86.

21. *Feichtinger M., Wiendl H., Korner E., Holl A., Gruber L., Fazekas F. et al.* No effect of immunomodulatory therapy in focal epilepsy with positive glutamate receptor type 3-antibodies. *Seizure.* 2006; 15 (5): 350-4.

22. *Wiendl H., Bien C.G., Bernasconi P., Fleckenstein B., Elger C.E., Dichgans J. et al.* GluR3 antibodies: Prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology.* 2001; 57 (8): 1511-4.

23. *Levite M., Ganor Y.* Autoantibodies to glutamate receptors can damage the brain in epilepsy, systemic lupus erythematosus and encephalitis. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2008; 8 (7): 1141- 60.

24. *Mantegazza R., Bernasconi P., Baggi F., Mantegazza R., Bernasconi P., Baggi F. et al.* Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. *J. Neuroimmunol.* 2002; 131 (1-2): 179-85.

25. *Carlson N.G., Gahring L.C., Twyman R.T., Rogers S.W.* Identification of amino acid in the glutamate receptor, GluR3, important for antibody-binding and receptor specific activation. *J. Biol.Chem.* 1997; 272 (17):1295-301.

26. *Levite M.* Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: anti-AMPA-GLUR3 antibodies, anti-NMDA-NR1, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGLUR1 antibodies or anti-mGLUR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: epilepsy, encephalitis, cerebellar ataxia, systemic lupus erythematosus (SLE) and neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, schizophrenia, mania or stroke. *J.Neral Transm.* 2014; 121(8):1029-75.

27. *Ganor Y., Goldberg-Stern H., Amrom D., Lerman-Sagie T., Teichberg V., Pelled D. et al.* Autoimmune epilepsy: some epilepsy patients harbor autoantibodies to glutamate receptors and dsDNA on both sides of the blood-brain barrier, which may kill neurons and decrease in brain fluids after Hemispherotomy. *Clin. Dev. Immunol.* 2004; 11 (3-4): 241-52.

28. *Xiong Z.Q., McNamara J.O.* Fleeting activation of ionotropic glutamate receptors sensitizes cortical neurons to complement attack. *Neuron.* 2002; 36 (3): 363-374.

29. *Ganor Y., Goldberg-Stern H., Blank M., Shoenfeld Y., Dobrynina L.A., Kalashnikova L., Levite M.* Antibodies to glutamate receptor subtype 3 (GluR3) are found in some patients suffering from epilepsy as the main disease, but not in patients whose epilepsy accompanies antiphospholipid syndrome or Sneddon's syndrome. *Autoimmunity.* 2005; 38(6): 417-24.

30. *Whitney K.D., McNamara J.O.* GluR3 autoantibodies destroy neural cells in a complement-dependent manner modulated by complement regulatory proteins. *J. Neurosci.* 2000; 20 (19): 7307-16.

31. *Dambinova S.A., Izykenova G.A.* Autoantibodies to glutamate receptor subtypes — markers of functional brain lesions: their diagnostic value for detection of paroxysmal activity and ischemia. *Zhurn. vyssh. nervn. deyat.* 1997; 47 (2): 439-46. (in Russian)

32. *Sorokina E.G., Storozhevyykh T.P., Senilova Ya.E., Granstrem O.K., Reutov V.P., Pinelis V.G.* Action of antibody-

es AMPA glutamate receptors on brain neurons in primary cultures of cerebellum and hippocampus. *Byul. eksper. biol. i med.* 2006; 142 (7): 59-62. (in Russian)

33. *Pinelis V.G., Sorokina E.G.* Autoimmune mechanisms of modulation of the activity of glutamate receptors in children with epilepsy and craniocerebral injury. *Vestnik rossiyskoy AMN.* 2008; 12: 44-51. (in Russian)

34. *Sorokina E.G., Reutov V.P., Granstrem O.K., Pinelis V.G.* The possible role of nitric oxide in the damage of glutamate receptors in epilepsy. *Izvestiya natsional'noy akademii nauk Belarusi. Seriya mediko-biologicheskikh nauk.* 2002; 1: 18-22. (in Russian)

35. *Bien C.G.* Value of autoantibodies for prediction of treatment response in patients with autoimmune epilepsy: Review of the literature and suggestions for clinical management. *Epilepsia.* 2013; 54 (2): 48-55.

36. *Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Rosenfeld M.R., Balice-Gordon R.* Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011; 10 (1): 63-74.

37. *Hughes E., Peng X., Gleichman A.J., Lai M., Zhou L., Tsou R. et al.* Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *J. Neurosci.* 2010; 30 (17): 5866- 75.

38. *Zhang Q., Tanaka K., Sun P., Nakata M., Yamamoto R., Sakimura K. et al.* Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients. *Neurobiol. Dis.* 2012; 45: 610-5.

39. *Bauer J., Vezzani A., Bien C.G.* Epileptic encephalitis: the role of the innate and adaptive immune system. *Brain Pathol.* 2012; 22 (2): 412-21.

40. *Manto M., Dalmau J., Didelot A., Rogemond V., Honorat J.* Afferent facilitation of corticomotor responses is increased by IgG of patients with NMDA-receptor antibodies. *J. Neurol.* 2011; 258: 27-33.

41. *Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Dalmau J.* Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology.* 2011; 77 (2): 179-89.

42. *Petit-Pedrol M., Armangue T., Peng X.* Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterization of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 276-86.

43. *Zhou C., Huang Z., Ding L., Deel ME., Arain FM., Murray C.R. et al.* Altered cortical GABA_A receptor composition, physiology, and endocytosis in a mouse model of a human genetic absence epilepsy syndrome. *J. Biol. Chem.* 2013; 288: 21458-72.

44. *Tanaka M., Olsen R.W., Medina M.T., Schwartz E., Alonso M.E., Duron R.M. et al.* Hyperglycosylation and reduced GABA currents of mutated GABRB3 polypeptide in remitting childhood absence epilepsy. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 82: 1249-1261.

45. *Lusnikova I.V.* Clinical and neuro-immunological aspects of pharmacoresistant epilepsy: *Avto-ref. dis. kan. med. nauk. M.: Ros. gos. med. un-t. Fed. agent. po zdravookhran. i sots. razv.* 2008. (in Russian)

46. *Vetrile L.A., Kuznetsova L.V., Klishina N.Yu., Karpova M.N.* Autoantibodies to glutamate, GABA, serotonin and dopamine in the dynamics of development of chronic brain epileptization in mice C57BL/6. *Patol. fiziol. i eksperim. terapiya.* 2010; 2: 11-4. (in Russian)

47. *Rebrov I.G., Karpova M.N., Andreev A.A., Klishina N.Yu., Kalinina M.V., Kuzina O.S. i dr.* Cl — conductivity of GABAA receptor complex of synaptic membranes of rat

cerebral cortex at an early stage of chronic brain epileptization. *Byul. eksper. biol. i med.* 2006; 142 (8): 139-41. (in Russian)

48. *Bazyan A.S., Zhulin V.V., Karpova M.N., Klishina N.Y., Glebov R.N.* Long-term reduction of benzodiazepine receptor density in the rat cerebellum by acute seizures and kindling and its recovery 6 months later by a pentylenetetrazole challenge. *Brain Res.* 2001; 888 (2): 212-20.

49. *Brenner T., Sills G. J., Hart Y., Howell S., Waters P., Brodie M.J. et al.* Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia.* 2013; 6: 1028-1035.

50. *Karpova M.N., Vetrile L.A., Klishina N.Yu., Trekova N.A., Kuznetsova L.V., Evseev V.A.* Heightening convulsive reactions to the convulsant korazol after active immunization glutamate-BSA conjugate in mice different genetic lines. *Byul. eksper. biol. i med.* 2003; 136 (9): 287-9. (in Russian)

51. *Karpova M.N., Vetrile L.A., Kuznetsova L.V., Klishina N.Yu.* Heightening convulsive reactions to the convulsant after active immunization glutamate-BSA conjugate in mice and at systemic administration of antibodies to glutamate. *Patogenez.* 2011; 1: 21-6. (in Russian)

52. *Evseev V.A., Karpova M.N., Vetrile L.A., Klishina N.Yu., Kuznetsova L.V., Trekova N.A.* Systemic administration of glutamate antibodies increases the threshold of pentylenetetrazole convulsive reaction. *Byul. eksper. biol. i med.* 2005; 140 (9): 276-8. (in Russian)

53. *Karpova M.N., Kuznetsova L.V., Vetrile L.A., Klishina N.Yu.* Increasing the reaction convulsive thresholds after intranasal administration of glutamate antibodies in mice C57BL/6. *Byull. eksperim. biol. i med.* 2013; 155 (3): 282-5. (in Russian)

54. *Kuznetsova L.V., Karpova M.N., Vetrile L.A., Klishina N.Yu.* Effect of antibodies to glutamate on penicillin induced focal seizure activity. *Byull. eksperim. biol. i med.* 2013; 155 (5): 555-8. (in Russian)

55. *Karpova M.N., Vetrile L.A., Kuznetsova L.V., Klishina N.Yu., Trekova N.A.* Effect of systemic administration of glutamate antibodies on the convulsive reaction C57Bl/6 mice exposed pentylenetetrazole kindling. *Byul. eksper. biol. i med.* 2007; 143 (6): 611-3. (in Russian)

56. *Karpova M.N., Vetrile L.A., Trekova N.A., Kuznetsova L.V., Klishina N.Yu., Evseev V.A.* Neuroimmunomodulating action of antibodies to GABA on acute and chronic generalized seizure activity. *Byul. eksper. biol. i med.* 2006; 142 (11): 505-8. (in Russian)

57. *Evseev V.A., Trekova N.A., Vetrile L.A., Mikovskaya O.I., Basharova L.A., Gruden' M.A. i dr.* Neuromodulating influence of serotonin antibodies on the behavioral reactions, neurotransmitter levels in the CNS and ligand binding activity of central serotonin receptors in mice C57Bl/6 and BALB/c. *Byul. eksper. biol. i med.* 2001; 132 (7): 27-9. (in Russian)

58. *Evseev V.A., Mikovskaya O.I., Vetrile L.A., Trekova N.A., Basharova L.A., Gruden' M.A. i dr.* Antibodies to dopamine as neuromodulators behavioral responses of mice of different genotypes. *Zhurn. vyssh. nervn. deyat.* 2002; 52 (3): 320-5. (in Russian)

59. *Pankova N.B., Vetrile L.A., Basharova L.A., Krupina N.A., Khlebnikova N.N., Rodina V.I. i dr.* Immunization of rats with bovine serum albumin conjugates with dopamine or serotonin prevents the development of experimental MFTP-induced depressive syndrome. (An electrophysiological study. *Zhurn. vyssh. nervn. deyat.* 2003; 53 (2): 199-207. (in Russian)

60. *Vetrile L.A., Zakharova I.A., Kudrin V.S., Klodt P.M.* Effect of glutamate antibodies on the development of the stress response and the content of neurotransmitters in hippocampus and hypothalamus of rats with different behavioral activity. *Byul. eksper. biol. i med.* 2013; 155 (3): 293-8. (in Russian)

61. *Umryukhin A.E., Chekmareva N.Yu., Somikov S.V., Vetrile L.A., Zakharova I.A.* Microdialysis study content of glutamate and GABA in the dorsal hippocampus in the rat during immunization glutamate conjugate with bovine serum albumin. *Nevrol. vestnik.* 2013; 45 (1): 27-33. (in Russian)

62. *Chuhna N., Zhang H., Masson J., Zhuang X., Sulzer D., Hen R. et al.* Dopamine neurons mediate a fast excitatory signal via their glutamatergic synapses. *The j. of Neurosci.* 2004; 24 (4): 972-81.

Received 26.02.15

Сведения об авторах:

Карпова Маргарита Николаевна — д.биол.н., гл. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы

Кузнецова Лада Владимировна — канд. биол. н, ст. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы