

## **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИСУДОМНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РАЛЕЙКІНУ**

**ЩОКІНА К.Г.**

*доктор фармацевтичних наук, професор,*

*професор кафедри фармакології*

*Національний фармацевтичний університет*

*м. Харків, Україна*

**БЄЛІК Г.В.**

*кандидат фармацевтичних наук, доцент,*

*доцент кафедри фармакології*

*Національний фармацевтичний університет*

*м. Харків, Україна*

**КУДІНА О.В.**

*кандидат фармацевтичних наук, доцент,*

*доцент кафедри фармакології*

*Національний фармацевтичний університет*

*м. Харків, Україна*

За даними ВООЗ епілепсія є одним з найпоширеніших захворювань нервової системи. Кожного року захворюваність на епілепсію збільшується на 2 млн. осіб, тому сьогодні в світі нараховується понад 40 млн. хворих на епілепсію, що складає 0,68% популяції планети [1, 2]. 80% хворих на епілепсію не отримують адекватного лікування. Також відомо, що судомні напади виникають при інших патологічних станах, а саме, при гіпертермії, гіперглікемії, черепно-мозкових травмах, токсичному ураженні мозку судомними отрутами, інфекційних ураженнях ЦНС тощо [3].

Профілактика та лікування судомних нападів є однією з важливих медичних та соціальних проблем. Треба визначити, що тривале вживання більшості протисудомних препаратів може призвести до пригнічення центральної нервової системи, млявості, сонливості, загальмованості, м'язової слабкості, порушення координації рухів, зниження швидкості психічних та фізичних реакцій, погіршення пам'яті, зниження потенції, і, що найважливіше, до розвитку лікарської залежності та наркоманії [4]. Тому існує значна потреба в протисудомних лікарських препаратах, які здатні попереджати та купіювати напади судом. Отже створення нових препаратів з подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням.

Відомо, що функція імунної системи регулюється мозковими структурами, а також нейрохімічними системами мозку [5]. На підставі цього можливо дослідити прямий зв'язок між імунними порушеннями та порушеннями нервової регуляції. Доведено, що цитокіни, як-от інтерлейкін-1, інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, інтерферон, фактор некроза пухлини здатні регулювати функції ЦНС [6]. Однією з груп медіаторів, за допомогою яких реалізується взаємозв'язок між імунокомпетентними та нервовими клітинами, є цитокіни, зокрема ІЛ-1. Є дані літератури, що свідчать про участь ІЛ-1 в центральних механізмах регуляції фізіологічних функцій організму, впливу на активність моторних зон кори головного мозку тощо [7, 8, 9, 10].

Метою дослідження стало експериментальне вивчення протисудомної дії рекомбінантного антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1. В якості об'єкта дослідження використано антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (Ралейкін), отриманий у Санкт-Петербурзькому науково-дослідному інституті особливо чистих біопрепаратів.

**Матеріали на методи.** Вивчення протисудомної дії Ралейкіну проводили на 40 білих мишах самцях масою 15-22 г на моделі пентилентетразолових судом [11]. Доза Ралейкіну була визначена у попередніх дослідженнях [12].

Коразолові судоми моделювали внутрішньоочеревинним введенням пентилентетразолу в дозі 90 мг/кг. Механізм судомної дії пентилентетразолу зумовлений пригнічуючим впливом на барбітурато-бензодіазепіно-ГАМКергічний комплекс та зниженням активності ГАМК і ГАМК-ергічних гальмівних процесів [13]. В якості референс-препарата було обрано діазепам, який внаслідок стимуляції бензодіазепінових рецепторів збільшує активність ГАМК, що приводить до відкриття хлорних каналів, гіперполяризації клітинних мембран та зниження збудливості нейронів епілептогенного осередка. При відтворенні моделі лабораторних тварин розподілили на наступні чотири групи: перша та третя - контрольна патологія – отримували пентилентетразол, 90 мг/кг внутрішньоочеревинно, n=7 для Ралейкіну та n=27 для діазепаму; друга - Ралейкін, 15 мг/кг підшкірно + пентилентетразол, n=8, четверта – діазепам, 0,1 мг/кг внутрішньоочеревинно + пентилентетразол, n=8.

Ралейкін та препарат порівняння вводили за 10-15 хв. до моделювання відповідної судомної патології. В якості показників протисудомної дії обрано латентний період, тривалість клоніко-судомного нападу в хв., тяжкість судом, кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишь, середню кількість тварин з клонічними та тонічними судомами, а також летальність в групі в %. Тяжкість судом визначали в балах: 1 – здригання, 2 – манежний біг, 3 – клонічні напади, 4 – тоніко-клонічні судоми з боковим положенням, 5 – тонічна екстензія, 6 – тонічна екстензія, що призводить до загибелі тварин.

У разі обліку результатів у вигляді середня±стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Ст'юдента, у разі реєстрації результатів в альтернативній формі – за кутовим перетворенням Фішера.

**Результати та їх обговорення** Кількісні результати досліджень наведені в таблиці 1.

## Вплив Ралейкіну на перебіг пентилентетразолових судом у мишей

Показник	Ралейкін, 15 мг/кг		Діазепам, 0,1 г/кг	
	Контроль (n = 7)	Дослід (n = 8)	Контроль (n = 27)	Дослід (n = 8)
Латентний період клонікотонічних судом, хв.	2,8±0,3	9,1±3,4	3,9±0,3	8,2±1,6*
Тяжкість судом, бали	5,6±0,3	3,8±0,5*	5,8±0,1	4,4±0,6*
Кількість клонікотонічних судом на 1 тварину	6,1±1,7	3,3±1,1	4,0±0,4	2,5±0,6*
Кількість тварин з клонічними судомами, %	100	75*	100	88*
Кількість тварин з тонічними судомами, %	100	75*	93	50*
Час життя, хв.	18,6±7,9	20,2±3,9	25,0±3,4	20,8±8,4
Летальність, %	100	37,5*	93	38*

*Примітка: \* - достовірно по відношенню до контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).*

Аналіз даних таблиці 1 свідчить, що в групі тварин, що одержували Ралейкін в дозі 15 мг/кг, латентний період судомних нападів достовірно збільшився у середньому в 3,3 разу, тяжкість судом знизилась у 1,5 рази та у 1,8 разу зменшилась кількість судом на 1 тварину відносно показника групи контрольної патології.

В групі тварин, які отримували діазепам, тривалість латентного періоду судомних нападів достовірно збільшилась в 2,1 разу, тривалість судомного періоду - в 1,7 разу, час життя тварин збільшився в 1,2 разу. Спостерігалось зниження тяжкості (в 1,3 разу) та кількості клонічних та тонічних судомних нападів на 1 тварину (в 1,6 разу). Клонічні напади зафіксовані у 88% мишей, тонічні – у 50%, що достовірно в 1,5 разу нижче, ніж аналогічний показник в групі мишей, які отримували Ралейкін. Показник летальності в групах мишей, що отримували Ралейкін та діазепам, співпадають (37,5-38%).

Таким чином, на моделі судом, викликаних введенням коразолу, антагоніст рецептора інтерлейкіну-1 чинить виражений протисудомний ефект, за яким не поступається препарату порівняння діазепаму.

**Висновки.** Результати проведених досліджень свідчать, на моделі пентилентетразолових судом Ралейкін чинить виражений протисудомний

ефект, за яким не поступається дії референс-препарату діазепаму, хоча і застосовується в дозі, в 6,7 разів нижчої за діазепам. Отримані дані надають змогу припустити механізм його протисудомного ефекту, який, імовірно, пов'язаний зі впливом на активність ГАМК. Проведені дослідження підтвердили наявність у Ралейкіну ГАМК-позитивних властивостей та довели перспективність його подальшого вивчення в якості протисудомного засобу.

#### Використана література

1. Betts T., Yarrow H., et al. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy // *Seizure*. – 2003. - №12. – P.323-329.

2. Масштаб неврологических и психиатрических проблем в последнем десятилетии XX века и тенденции их будущего развития в свете статистическо-эпидемиологических данных ВОЗ // *Журн. неврол. и психиатр.* - 1999. - №1. – С. 56-63.

3. Betts T., Yarrow H., et al. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy // *Seizure*. – 2003. - №12. – P.323-329.

4. Генералов В.О., Федин А.И., Прокина Е.В., Мишнякова Л.П. Полите-  
рапия при идиопатической эпилепсии – новое или хорошо забытое старое? // *Атмосфера. Нервные болезни*. – 2005. - №2. – С. 50-52.

5. Donath, M. Y., Storling, J., Berchtold, L. A., Billestrup, N., Mandrup-Poulsen, T. (2008). Cytokines and  $\beta$ -Cell Biology: from Concept to Clinical Translation // *Endocr. Rev.* – 2008. - №29. – P. 334-350.

6. Данн А., Визорек М., Свиргил А. Механизмы сигнальной трансдукции цитокинов в мозге / *Мат. Международ. симпозиума «Взаимодействие нервной и*

иммунной систем в норме и патологии», Санкт-Петербург, Россия, 16-19 июня 2009 г.

7. Hallegua D.S., Weisman M.H. Potential therapeutic uses of interleukin 1 receptor antagonists in human diseases // *Ann Rheum Dis.* – 2002. - № 61(11). – P. 960-967.

8. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // *Цитокины и воспаление.* – 2004. – Т. 3, № 2. - С. 16-22.

9. Катафучи Т. Нейромодулирующее действие и механизмы цитокин-индуцированной супрессии медиальных преоптических нейронов / *Мат. Международ. симпозиума «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии», Санкт-Петербург, Россия, 16-19 июня 2009 г.*

10. Parry-Jones A.R., Liimatainen T., Kauppinen R.A., Gröhn O.H., Rothwell N.J. Interleukin-1 exacerbates focal cerebral ischemia and reduces ischemic brain temperature in the rat // *Magn Reson Med.* – 2008. - №59. – P.1239–1249.

11. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ / Т.А.Воронина, Р.У.Островская // *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* – Москва: Ремедиум, 2005. – С. 153-158.

12. Щокіна К.Г. Органотропні ефекти рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (експериментальне дослідження): ... дис. на здобуття наук. ступеня докт. фарм. наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія / К.Г. Щокіна. – Харків, 2011. – 440 с.

13. Тюренков И.Н., Бородкина Л.Е., Воронков А.В. Нейропротекторное действие новых толильных производных ГАМК при судорожном повреждении мозга // *Вестник Волгоградского государственного Медицинского университета.* – 2004. - №11. - С. 24-27.