

levels of COX-1 and 2, 5-LOG, TXB<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, as well as IL-6 and TNF-α compared with control animals. Apoptosis induction was determined by a significant increase in soluble FAS ligand and NSE. In addition, an increase in the content of NO-synthase and heat shock protein in the brain has been verified. At the same time, a persistent decrease in the levels of BDNF and NGF was noted. The pronounced decrease in the levels of PGE<sub>2</sub> and I<sub>2</sub>, as well as the ambiguous effect of the convulsant on the level of endogenous digitalis-like factor, the change in the content of which differs significantly in different brain hemispheres require further clarification. Of particular interest is also a pronounced decrease in the activity of neuronal Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase.

**Conclusions.** Thus, potential mechanisms for antiepileptic drugs are not limited to the effect on receptors and the pool of neuroactive amino acids, as well as ion currents. There are a number of promising targets, the impact on which can significantly increase the effectiveness of drugs, including in refractory epilepsy.

## **ПРОТИСУДОМНІ ВЛАСТИВОСТІ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1**

*Щокіна К.Г., Штриголь С.Ю.*

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

**Вступ.** 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. 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.

Профілактика та лікування судомних нападів є однією з важливих медичних та соціальних проблем. Тому існує значна потреба в протисудомних лікарських препаратах, які здатні попереджати та уривати напади судом. Отже створення нових препаратів з протисудомними властивостями є актуальним завданням.

Відомо, що функція імунної системи регулюється мозковими структурами, а також нейрохімічними системами мозку. На підставі цього можливо дослідити прямий зв'язок між імунними порушеннями та порушеннями нервової регуляції. Однією з груп медіаторів, за допомогою яких реалізується взаємозв'язок між

імунокомпетентними та нервовими клітинами, є цитокіни, зокрема інтерлейкін-1 (ІЛ-1). Дані літератури свідчать про участь ІЛ-1 в центральних механізмах регуляції фізіологічних функції організму, впливу на активність моторних зон кори головного мозку тощо.

**Мета дослідження.** З'ясувати вплив рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (ралеїкіну) на перебіг судомного синдрому з різним нейрохімічними механізмами.

**Матеріали і методи.** Вивчення протисудомної дії ралеїкіну проводили на 106 білих мишах самцях масою 15-22 г на трьох моделях судом з різною етіологією, що дозволило різнобічно оцінити механізм дії досліджуваного препарату.

Пентилентетразолові судоми моделювали внутрішньоочеревинним введенням пентилентетразолу в дозі 90 мг/кг. Механізм його судомної дії зумовлений пригнічуючим впливом на барбітурат-бензодіазепін-ГАМКергічний комплекс та зниженням активності ГАМК і ГАМК-ергічних гальмівних процесів. В якості референс-препарату 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. Ралеїкін вводили підшкірно в дозі 15 мг/кг, яка була визначена у попередніх дослідженнях, референс-препарат діазепам – внутрішньоочеревинно в дозі 100 мг/кг.

Наступну модель судом відтворювали внутрішньоочеревинним введенням стрихніну в дозі 2 мг/кг. Механізм дії стрихніну пов'язано переважно з пригніченням гліцинергічного гальмування, особливо в синапсах спинного мозку, тому препаратом порівняння обрали гліцин. Ралеїкін вводили підшкірно в дозі 15 мг/кг, референс-препарат гліцин – внутрішньоочеревинно в дозі 50 мг/кг.

Третю модель відтворювали підшкірним введенням тіосемікарбазиду в дозі 25 мг/кг. Механізм його дії зумовлений послабленням ГАМК-ергічних гальмівних процесів внаслідок інгібування глутаматдекарбоксилази та пригнічення синтезу ГАМК. Препаратом порівняння обрано вальпроат натрію (депакін), який гальмує руйнування та стимулює синтез ГАМК, що відповідає ГАМК-негативному механізму експериментальних судом. Ралеїкін вводили підшкірно в дозі 15 мг/кг, референс-препарат депакін – внутрішньошлунково в дозах 150 та 300 мг/кг.

Досліджувані препарати вводили за 10-15 хв. до моделювання відповідної судомної патології. Як показники протисудомної дії обрано латентний період, тривалість клоніко-тонічного нападу в хв, тяжкість судом, кількість клоніко-

тонічних судом на 1 мишу, 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 – клоніко-тонічні 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.

**Тема НДР** «Фармакологічні дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці» (номер держреєстрації 0103U000478, 2003–2013 рр.)

**Результати.** На моделі пентилентетразолових судом визначено, 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 разу та у 1,8 разу зменшилась кількість судом на 1 тварину відносно показника групи контрольної патології. У групі тварин, які отримували діазепам, тривалість латентного періоду судомних нападів достовірно збільшилась в 2,1 разу, тривалість судомного періоду – в 1,7 рази, 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 мали місце у 88% мишей, тонічні – у 50%, що достовірно в 1,5 разу нижче, ніж у групі мишей, які отримували ралейкін. Показник летальності в групах мишей, що отримували ралейкін та діазепам, співпадає (37,5-38%).

Отже, на моделі судом, викликаних введенням пентилентетразолу, антагоніст рецептора інтерлейкіну-1 чинив виразний протисудомний ефект, за яким не поступався препарату порівняння діазепаму.

На моделі стрихнінових судом ралейкін не спричинив достовірних змін латентного періоду нападів, тяжкості судом, кількості клоніко-тонічних судом на одну тварину та часу життя піддослідних тварин порівняно з показниками групи контрольної патології. Гліцин сприяв достовірному збільшенню латентного періоду та мала місце сильна тенденція до збільшення часу життя – в 2,4 разу (одна миша прожила 26 хв). Також спостерігалось деяке зниження тяжкості судом: 2 тварини з 6 пережили тяжкі п'ятибальні судоми та залишалися в боковому положенні з періодичними клонічними судомами впродовж 6-18 хв. Це дає підставу стверджувати, що загибель мишей була спричинена не тільки тонічним скороченням дихальних м'язів та гострою зупинкою дихання, як це типово для дії стрихніну, але й зростанням гіпоксії та, відповідно, набряком мозку. Ралейкін та

гліцин не зменшували кількість тварин з клонічними та тонічними судомами, а також летальність. Таким чином, на моделі судом, викликаних у мишей стрихніном, ралейкін не виявив протисудомної дії.

На моделі судом, спричинених тіосемікарбазідом, ралейкін у дозі 15 мг/кг сприяв достовірному збільшенню латентного періоду судом та часу життя піддослідних тварин порівняно з групою контрольної патології (в 1,3 та 1,4 разу відповідно), а також виявляв певну тенденцію до зниження тяжкості судом.

Препарат порівняння депакін у дозі 150 мг/кг, навпаки, сприяв достовірному скороченню латентного періоду судомних нападів (в 1,1 разу) та часу життя піддослідних тварин (в 1,2 разу) порівняно з контрольної патологією. Але під дією депакіну в дозі 150 мг/кг спостерігалась достовірне зниження тяжкості судом та кількості клоніко-тонічних нападів на одну тварину. Кількість тварин з клоніко-тонічними судомами та летальність під впливом обох досліджуваних речовин склала 100%. Збільшення дози депакіну до 300 мг/кг не зменшувало тяжкості судом, але спричинило достовірне подовження латентного періоду судом в 1,7 разу, знизило тяжкість судом на одну тварину в 1,3 разу. Кількість тварин з клоніко-тонічними судомами та летальність проти контрольної патології зменшилась на 20%, час життя тварин збільшився в 1,7 разу.

Отже, на даній моделі судом ралейкін виявив помірну протисудомну дію, за якою не поступався референс-препарату в дозі 150 мг/кг. Також варто зазначити, що доза ралейкіну була в 10 разів нижче за дозу депакіну, тобто активність досліджуваної речовини значно вище.

**Висновки.** Результати проведених досліджень свідчать, що в мишей на моделі пентилентетразолових судом ралейкін чинить виражений протисудомний ефект, за яким не поступається дії референс-препарату діазепаму, хоча його доза в 6,7 разу нижча за дозу діазепаму. На моделі судом, спричинених стрихніном, ралейкін на відміну від препарату порівняння гліцину не виявляє протисудомної дії. На моделі судом, викликаних тіосемікарбазідом, ралейкін спричиняє помірну протисудомну дію, яка достовірно не відрізняється від дії депакіну в дозі 150 мг/кг та поступається за виразністю дії депакіну в дозі 300 мг/кг.

Зіставлення протисудомної дії ралейкіну на різних моделях судом дає підставу припустити механізм його протисудомного ефекту, який, очевидно, пов'язаний зі впливом на активність ГАМК-ергічних і не пов'язаний або слабо пов'язаний з активністю гліцинергічних гальмівних процесів. Це свідчить про неоднаковий модулювальний вплив прозапальних церебральних цитокінів (зокрема ІЛ-1) на різні нейротрансмітерні системи. Проведені дослідження

підтверджують наявність у рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 ГАМК-позитивних властивостей та доводять перспективність його вивчення як протисудомного засобу, але це потребує подальших поглиблених досліджень.