

Р. С. Вастьянов, Ю. С. Крепец

ПРОТИСУДОМНІ ЕФЕКТИ БЛОКАДИ ІНТЕРЛЕЙКІН-1-РЕЦЕПТОРІВ: МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 612.017.1:612.8.062;612.821.7

Р. С. Вастьянов, Ю. С. Крепец

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАДЫ ИНТЕРЛЕЙКИН-1-РЕЦЕПТОРОВ: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Приведены результаты экспериментальных исследований, посвященных изучению влияния блокады интерлейкин-1 (ИЛ-1)-рецепторов применением рекомбинантного антагониста ИЛ-1-рецепторов (РАИЛ) на выраженность острых генерализованных, kindlingовых судорог и посткиндлинга. Отмечено развитие противосудорожных эффектов при условии блокады интерлейкиновых рецепторов. Противосудорожный эффект РАИЛ был выражен уменьшением интенсивности судорожных реакций и количества крыс с генерализованными клонико-тоническими судорогами, а также увеличением латентного периода первых судорожных проявлений при условиях острых генерализованных, kindlingовых судорог, индуцируемых пикротоксином, и посткиндлинга. Противосудорожный эффект РАИЛ полностью устраняется в случае деструкции гигантоклеточного ядра и частично — в случае разрушения ретикулярной и компактной частей черного вещества, что свидетельствует о непосредственном участии холинергических механизмов мозга в реализации отмеченного эффекта.

Результаты исследований свидетельствуют о патогенетическом значении системы цитокинов в epileptогенезе, которое является экспериментальным обоснованием вероятного противосудорожного эффекта в случае блокады интерлейкиновых рецепторов.

Ключевые слова: рекомбинантный антагонист интерлейкин-1-рецепторов, epileptогенез, противосудорожное действие, патогенетические механизмы, гигантоклеточное ядро, черное вещество, дизрегуляторная патология.

UDC 612.017.1:612.8.062;612.821.7

R. S. Vastyanov, Yu. S. Krepets

INTERLEIKIN-1 RECEPTORS BLOCK ANTICONVULSIVE EFFECTS: POSSIBLE MECHANISMS OF REALIZATION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The data of the experimental trials are given devoted to interleukin-1 (IL-1) receptors block through recombinant antagonist of IL-1 receptors (RAIL) influence on acute generalized, kindled seizures and postkindling. Interleukin receptors block was shown to induce the anticonvulsive effect. RAIL anticonvulsive effect was expressed by seizure intensity and number of rats with generalized clonic-tonic convulsions decrease, first convulsions latency increase in conditions of acute generalized, kindled seizures induced by picrotoxine and postkindling. Nucleus ambiguus destruction results in the RAIL anticonvulsive effect complete elimination, RAIL anticonvulsive effect was partially blocked by both black substance reticular and compact parts destruction that revealed direct cholinergic mechanisms participation in the abovementioned effect realization.

The conclusion is made about cytokines pathogenetic role in epileptogenesis that is an experimental background of possible anticonvulsive effect in case of interleukin receptors blockade.

Key words: interleukin-1 receptor recombinant antagonist, epileptogenesis, anticonvulsive effect, pathogenetic mechanisms, nucleus ambiguus, black substance, dysregulative pathology.

Показано патогенетичне значення дисфункції імунної системи за умов судомного синдрому [1–3], що трактували як розвиток патологічної дезінтеграції нервової та імунної систем за вказаних умов [4; 5]. Відомі також дані щодо залучення фактора некрозу пух-

лини-альфа, інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1) та інших представників сімейства прозапальних цитокинів до патогенезу судомного синдрому [6–8]. З'ясовано, що патобіохімічні ефекти цитокинів реалізуються модуляцією реактивності мозку, а також імовірною дисфунк-

цією, загибеллю нейронів та їхнім відновленням після ушкоджень [9], посиленою проліферацією глії та підвищеною проникністю гематоенцефалічного бар'єру [10], підсиленням нейрогенезу внаслідок судом [11]. Зважаючи на це, було висунуто припущення щодо



патогенетичної ролі цитокін-індукованого запалення при експериментальному судомному синдромі [1; 12], яке підтверджується тим, що блокування активності агоністів системи цитокінів усуває прояви запального синдрому [13].

Вважаємо доцільним з'ясувати ефекти блокади ІЛ-1-рецепторів за умов судомного синдрому, ґрунтуючись на описаних захисних ефектах блокади цитокінових рецепторів у хворих на енцефаліт Расмуссена [2] і нейродегенеративні захворювання з аутоімунним механізмом розвитку [14]. З урахуванням вищевикладеного, блокада ІЛ-1-рецепторів вважається потенціальним терапевтичним заходом при лікуванні епілепсії [13], проте механізми реалізації такого ефекту не з'ясовані.

Мета роботи — дослідження ефектів застосування рекомбінантного антагоніста інтерлейкіну-1-рецепторів (РАІЛ) при різних формах судомного синдрому в експериментальних умовах, а також з'ясування ймовірних механізмів реалізації ефектів РАІЛ за модельних умов.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили за умов хронічного експерименту на щурасамцях лінії Вістар масою від 180 до 250 г. Роботу з експериментальними тваринами здійснювали відповідно до вітчизняних і міжнародних рекомендацій щодо використання лабораторних тварин в експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», а також вимог комісії з біоетики ОНМедУ.

Під час дослідження застосовували такі моделі судомного синдрому: а) гострі генералізовані судоми індукували внутрішньоочеревинним (в/очер) введенням пікротоксину (ПКТ; "Sigma-Aldrich", Німеччина) дозою 2,0 мг/кг; б) хронічний судомний синдром спричиняли 24-добовим уведенням ПКТ підпороговою дозою в діапазоні від 0,9 до 1,1 мг/кг [15]; в) посткіндлінг відтворювали, утримуючи кіндлінгових щурів без судомних впливів протягом 14 діб після моделювання кіндлінгу [16].

Рекомбінантний антагоніст інтерлейкіну-1 (НДІ особливо чистих препаратів, Санкт-Петербург, РФ) за умов вказаних моделей епілептогенезу вводили щурам в/очер дозами 2,5; 5,0; 7,5 та 10,0 мг/кг за 30 хв до введення епілептогену.

В окремих серіях дослідів гострі генералізовані ПКТ-індуковані судоми після введення РАІЛ відтворювали у щурів із завчасною (за 24 год) білатеральною деструкцією іботеновою кислотою (5,0–10,0 мкг, вводили об'ємом 1,0–2,0 мкл протягом 5 хв) за допомогою мікроін'єктора "Hamilton" ("SGE", Австралія) за координатами стереотаксичного атласу [17] таких утворень мозку: гігантоклітинного ядра (ГКЯ) [AP=2,2; L=1,2; H=6,5], ретикулярної (РЧР) [AP=-4,8; L=2,5; H=8,0] та компактної (КЧР) [AP=-4,0; L=2,0; H=8,0] частин чорної речовини. Тваринам контрольних груп за аналогічних умов вводили в дані утворення 0,9 % фізіологічний розчин NaCl.

Після ін'єкції ПКТ щурів поміщали в індивідуальні прозорі пластмасові камери (10 × 25 × 30 см) і спостерігали протягом 30 хв. Судоми визначали візуально й оцінювали за загальноприйнятою 6-бальною шкалою [15]. У кожній дослідній групі бу-

ло по 6 тварин, у контрольних групах — по 9 щурів.

Отримані результати обчислювали статистично. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Після введення ПКТ гострі генералізовані судомні реакції з середнім латентним періодом ($11,9 \pm 1,4$) хв виникали у 8 з 9 щурів у вигляді генералізованих клоніко-тонічних нападів, з падінням тварин на бік, вегетативними розладами та післянападною депресією. У 2 щурів реєстрували повторні генералізовані напади (табл. 1). У разі введення РАІЛ (2,5 мг/кг) вираженість гострих ПКТ-спричинених судом, а також їх латентний період не змінювалися. Аналогічна інтенсивність ПКТ-індукованих судом відзначалася при введенні РАІЛ дозою 5,0 мг/кг, але за таких умов латентний період перших судом суттєво (на 47,9 %) перевищував такий показник у контролі ($p < 0,05$). Пікротоксинуві судоми після введення РАІЛ (7,5 мг/кг) у 4 з 6 щурів характеризувалися переважно клонічними скороченнями м'язів передніх і задніх кінцівок, генералізовані клоніко-тонічні напади відзначалися лише у 2 тварин. Інтенсивність судом при цьому була меншою, ніж у контролі, а латентний період їх розвитку суттєво (на 53,8 %) перевищував відповідний показник у контролі (в обох випадках $p < 0,05$). Після введення РАІЛ максимальною дозою інтенсивність ПКТ-спричинених судом була меншою ($p < 0,01$), кількість щурів з генералізованими клоніко-тонічними нападами також була меншою ($p < 0,05$), а латентний період перших судомних реакцій суттєво (на 60,5 %; $p < 0,01$) пере-



**Вплив внутрішньоочередовинного введення
рекомбінантного антагоніста інтерлейкін-1-рецепторів
на вираженість кіндлінг-індукованих судом,
індукованих пікротоксином**

Група щурів	Кількість щурів із судомами інтенсивністю, бали						р	Латентний період судомних реакцій, М±m, с
	0	1	2	3	4	5		
Контроль (інтактні щури), n=9	0	0	0	1	6	2	—	11,9±1,4
РАІЛ								
2,5 мг/кг, n=6	0	0	0	2	4	0	> 0,05	12,1±1,3
5,0 мг/кг, n=6	0	0	1	2	3	0	> 0,05	17,6±1,6*
7,5 мг/кг, n=6	0	0	1	3	2	0	< 0,05	18,3±1,7*
10 мг/кг, n=6	0	1	3	1	1 [#]	0	< 0,01	19,1±1,9**
Кіндлінг (контрольна група), n=6	0	0	0	0	4	2	—	9,8±0,9
Кіндлінг + РАІЛ								
2,5 мг/кг, n=6	0	0	0	0	4	2	> 0,05	10,3±1,1
5,0 мг/кг, n=6	0	0	0	0	3	3	> 0,05	9,6±0,9
7,5 мг/кг, n=6	0	0	0	0	5	1	> 0,05	9,9±0,9
10 мг/кг, n=6	0	0	0	3	3	0	< 0,05	13,2±0,9*
Посткіндлінг (контрольна група), n=6	0	0	0	0	3	3	—	8,8±0,9
Посткіндлінг + РАІЛ								
2,5 мг/кг, n=6	0	0	0	0	3	3	> 0,05	9,3±0,9
5,0 мг/кг, n=6	0	0	0	0	4	2	> 0,05	9,1±0,9
7,5 мг/кг, n=6	0	0	0	0	6	0	> 0,05	10,7±0,9
10 мг/кг, n=6	0	0	0	1	5	0	> 0,05	11,3±0,9*

Примітка. Вірогідні розбіжності інтенсивності судом обраховували за допомогою статистичного критерію Крускала — Уолліса; * — $p < 0,05$ — вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими даними у контрольних щурів відповідних груп (статистичний критерій ANOVA).

вищував такий показник у контрольних спостереженнях (див. табл. 1).

За умов блокади ІЛ-1-рецепторів у кіндлінгових щурів введенням РАІЛ (2,5, 5,0 та 7,5 мг/кг) інтенсивність судомних реакцій та їх латентний період були порівнювані з такими показниками в кіндлінгових тварин без введення РАІЛ ($p > 0,05$). При введенні РАІЛ дозою 10 мг/кг генералізовані судомні напади відзначали у 50 % щурів, повторні напади були відсутні ($p < 0,05$). Пікротоксин-індуковані судоми в кіндлінгових щурів у разі застосування РАІЛ максимальною дозою розвинулися в середньому через (13,2±0,9) хв, що на 34,7 % перевищувало відповідний показник у контролі ($p < 0,05$; див. табл. 1).

Пікротоксин-індуковані судоми в щурів за умов посткіндлінгу у разі завчасного введення РАІЛ усіма досліджуваними дозами характеризувалися розвитком у всіх тварин генералізованих клоніко-тонічних нападів, часто — повторних. Під час введення посткіндлінговим щурам РАІЛ максимальною дозою перші судомні реакції виникали на 28,4 % пізніше, що мало статистичну відмінність порівняно з таким показником у контрольній групі (див. табл. 1).

Введення ПКТ на тлі застосування РАІЛ щурам із завчасною білатеральною деструкцією ГКЯ спричиняло розвиток у всіх тварин генералізованих клоніко-тонічних нападів, у тому числі у 50 % тварин ці напади розвивалися повторно. Інтенсивність судом за таких умов суттєво перевищувала такий показник у щурів із ПКТ-спричиненими судомами без деструкції ГКЯ ($p < 0,05$; рис. 1). Латентний період перших судом при цьому дорівнював

(12,6±1,2) хв, що не розрізнялося із таким показником у контрольних спостереженнях ($p > 0,05$).

У разі реєстрації генералізованих ПКТ-індукованих судом у щурів із білатеральною деструкцією РЧР усі щури демонстрували генералізовані клоніко-тонічні напади, інтенсивність судом розрізнялася суттєво із такою у щурів, яким конвульсанти вводили без деструкції РЧР ($p > 0,05$). Латентний період перших судом за таких умов також суттєво розрізнявся з таким, що відзначали в щурів із ПКТ-індукованими судомами без деструкції РЧР ($p < 0,05$).

Генералізовані судоми у всіх щурів із білатеральною деструк-

цією КЧР мали характер генералізованих судомних нападів, при цьому інтенсивність судом не розрізнялася суттєво із такою у щурів, яким конвульсанти вводили без деструкції КЧР ($p > 0,05$). Проте латентний період перших судомних реакцій за таких умов суттєво перевищував відповідний у контрольній групі ($p < 0,05$; див. рис. 1).

Отже, отримані результати свідчать про розвиток протисудомних ефектів за умов блокади інтерлейкінових рецепторів. Протисудомний ефект, виражений зменшенням інтенсивності судомних реакцій та кількості щурів з генералізованими клоніко-тонічними судомами, а також збільшенням латентного періоду перших судомних



Інтенсивність судом, бали

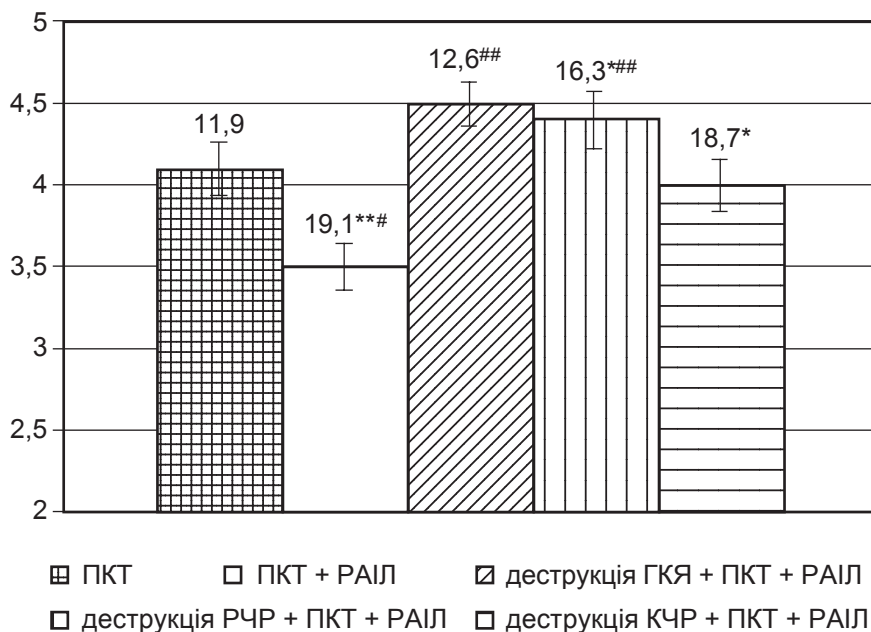


Рис. 1. Вплив білатеральної деструкції гігантоклітинного ядра, ретикулярної та компактної частин чорної речовини на інтенсивність гострих генералізованих пікротоксин-спричинених судом на тлі введення рекомбінантного антагоніста інтерлейкін-1-рецепторів: # — $p < 0,05$ — вірогідні розбіжності інтенсивності судом порівняно з таким показником у щурів, яким вводили пікротоксин; ## — $p < 0,05$ — вірогідні розбіжності інтенсивності судом порівняно з таким показником у щурів, яким вводили пікротоксин на тлі рекомбінантного антагоніста інтерлейкін-1-рецепторів (статистичний критерій Крускала — Уолліса); * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — вірогідні розбіжності латентного періоду судом порівняно з таким показником у щурів, яким вводили пікротоксин (статистичний критерій ANOVA, який у випадку відповідності супроводжували критерієм Ньюмена — Кейлса). Число над стовпчиком означає середню тривалість латентного періоду пікротоксин-спричинених генералізованих судом

проявів, реєстрували за умов гострих генералізованих і кіндлінгових судом, індукованих ПКТ, у разі застосування максимальних доз РАІЛ (10 мг/кг). Показано було, що застосування РАІЛ максимальною дозою спричиняло також протисудомну дію за умов гострих генералізованих пентиленететразол-, пілокарпін-, стрихнін- і каїнат-викликаних судом, тобто судом, індукованих конвульсантами з різним механізмом реалізації конвульсивної дії [18].

Протисудомні ефекти РАІЛ були відзначені не лише за умов ПКТ-індукованого кіндлінгу, але й за умов його розвитку [19], що передбачає вплив блокади інтерлейкінових рецепторів на різні механізми епілеп-

тогенезу [15]. Захисну дію сполуки на розвиток кіндлінгу було отримано на стадії формування генералізованих клоніко-тонічних судом, її механізми розвитку також відрізняються від початкових стадій епілептогенезу зі збереженими механізмами компенсації та сталою активністю антиепілептичної системи мозку [20].

Цікавими є дані щодо збільшення під впливом блокади інтерлейкінових рецепторів латентного періоду перших судомних реакцій у тварин з посткіндлінгом [21], що є вагомим результатом, зважаючи на показану неефективність протисудомних сполук за вказаних умов [16]. За умов блокади інтерлейкінових рецепторів за-

стосування РАІЛ підсилює протисудомну ефективність леветирацетаму [21].

Аналізуючи отримані дані, слід відзначити безпосереднє залучення системи цитокінів, а саме ІЛ-1, до патогенезу епілептичного синдрому, індукованого шляхом компрометації ГАМК-ергічних механізмів. При гострих генералізованих судомах проєктивні ефекти РАІЛ реєструвалися за умов судомної активності, індукованої активацією холінергічної нейромедіаторної системи [18]. Важливо, що відзначена активність РАІЛ реєструється лише при його введенні максимальною дозою — 10 мг/кг, яка виявляється достатньою для блокади інтерлейкінових рецепторів. Припускаємо, що, як і в разі застосування нейропептидів, подальше зростання дози сполуки може спричинити розвиток зворотних — протисудомних ефектів [22].

Заслужують на увагу результати, що показують залежність ефектів РАІЛ від деструкції ГКЯ, РЧР і КЧР. Вважаємо, що ці дані можна розглядати з точки зору «необхідності» й «достатності» даних утворень мозку в реалізації протисудомної дії за умов блокади інтерлейкінових рецепторів. Так, РЧР і КЧР, які є потужними, відповідно, ГАМК- і дофамінергічними утвореннями мозку, «достатні» для реалізації антиепілептичних ефектів РАІЛ.

В умовах руйнування ГКЯ відзначено повне блокування протисудомних ефектів РАІЛ, а отже, ця структура мозку вважається «необхідною» в плані реалізації протисудомної дії сполуки. Таким чином, протисудомна активність РАІЛ реалізується за безпосередньої участі холінергічних механізмів мозку. Тож ГАМК- і дофамінергічні механізми, скоріше за все,



також задіяні в реалізації анти-епілептичної дії РАІЛ.

Резюмуючи, відзначимо перспективи клінічного тестування ефектів блокаторів цитокінових рецепторів у відповідного контингенту хворих на підставі отриманих експериментальних даних щодо розвитку протисудомних ефектів на різних моделях судомного синдрому в разі блокування активності інтерлейкінових рецепторів.

Висновки

1. Блокада ІЛ-1-рецепторів у разі застосування РАІЛ спричиняє протисудомні ефекти за умов гострої генералізованої та хронічної форм судомної активності, що свідчить про залучення системи цитокінів до епілептогенезу.

2. Протисудомний ефект РАІЛ повністю усувається у разі деструкції гігантоклітинного ядра та частково — у разі руйнування ретикулярної та компактної частин чорної речовини, що свідчить про безпосередню участь холінергічних механізмів мозку в реалізації відзначеного ефекту.

3. Отримані дані висвітлюють опосередкування патогенезу судомного синдрому системою прозапальних цитокінів, що є експериментальним обґрунтуванням імовірного протисудомного ефекту у разі блокади інтерлейкінових рецепторів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Cytokines and absence seizures in a genetic rat model* / G. van Luijckelaar, S. Lyashenko, R. Vastyanov [et al.] // *Neurophysiology*. – 2012. – Vol. 43, N 6. – P. 478–486.

2. *Expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cerebrospinal fluid and plasma of children with meningitis and encephalitis/encephalopathy* / S. Morichi, Y. Kashiwagi, K. Takekuma [et al.] // *Int. J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 123, N 1. – P. 17–23.

3. *Tumani H. Biochemical markers of autoimmune diseases of the nervous system* / H. Tumani, J. Bret-tschneider // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Vol. 18, N 29. – P. 4556–4563.

4. *Крыжановский Г. Н. Фундаментальные механизмы и общие закономерности дизрегуляционной патологии нервной системы* / Г. Н. Крыжановский // *Дизрегуляционная патология нервной системы*; под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – С. 19–192.

5. *Vastyanov R. S. Neural and Immune Systems Pathological Disregulative Integration in Case of Chronic Convulsive Syndrome* / R. S. Vastyanov, Yu. S. Strelnikova // *Problems of Fighting human and animals diseases in terms of the biosphere conditions deterioration*. – London: IASHE, 2016. – P. 38–42.

6. *IL-1 β , IL-6 and IL1Ra levels in temporal lobe epilepsy* / I. F. Uludag, T. Duksal, B. I. Tiftikcioglu [et al.] // *Seizure*. – 2015. – Vol. 26, N 1. – P. 22–25.

7. *Increased interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, refractory generalized motor seizures* / N. Ishikawa, Y. Kobayashi, Y. Fujii, M. Kobayashi // *Seizure*. – 2015. – Vol. 25. – P. 136–140.

8. *Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels* / J. Peltola, J. Laaksonen, A. M. Haapala [et al.] // *Seizure*. – 2002. – Vol. 11. – P. 44–46.

9. *Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration* / R. Patejdl, I. K. Penner, T. K. Noack, U. K. Zettl // *Autoimmun Rev.* – 2016. – Vol. 15, N 3. – P. 210–220.

10. *Blood-brain barrier leakage after status epilepticus in rapamycin-treated rats II: Potential mechanisms* / E. A. van Vliet, W. M. Otte, W. J. Wadman [et al.] // *Epilepsia*. – 2016. – Vol. 57, N1. – P. 70–78.

11. *Monje M. L. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis* / M. L. Monje, H. Toda, T. D. Palmer // *Science*. – 2003. – Vol. 302. – P. 1689–1690.

12. *Вастьянов Р. С. Взаємозв'язок епілепсії та запалення* / Р. С. Вастьянов, А. А. Олійник, О. А. Шандра // *Інтегративна антропологія*. – 2006. – № 1 (7). – С. 34–41.

13. *ICE/caspase 1 inhibitors and IL-1beta receptor antagonists as poten-*

tial therapeutics in epilepsy / A. Vezzani, S. Balosso, M. Maroso [et al.] // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2010. – Vol. 11, N 1. – P. 43–50.

14. *Matikainen S. Role of cytokines and their blocking in immune-mediated inflammatory diseases* / S. Matikainen, S. Jokiranta, K. K. Eklund // *Duodecim*. – 2016. – Vol. 132, N 4. – P. 349–354.

15. *Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность* / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса: Астропринт, 1999. – 191 с.

16. *Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model* / A. A. Shandra, A. M. Mazarati, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // *Epilepsia*. – 1996. – Vol. 37, N 3. – P. 269–274.

17. *Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates* / L. Kruger, S. Saporta, W. Larry (eds.). – Cambridge University Press, 1995. – 299 p.

18. *Вастьянов Р. С. Вираженість гострих генералізованих судом за умов блокади інтерлейкін-1-бета рецепторів* / Р. С. Вастьянов, Ю. С. Стрельнікова // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2015. – № 25. – С. 76–81.

19. *Стрельнікова Ю. С. Вплив рекомбінантного антагоніста інтерлейкін-1-рецепторів на кіндлінг-індуковану судомну активність* / Ю. С. Стрельнікова // *Інтегративна антропологія*. – 2016. – № 1 (27). – С. 65–68.

20. *Shandra A. A. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation* / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // *Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy* / ed. by Feng Ru Tang. – Singapore: Research Signpost, 2009. – P. 99–120.

21. *Вастьянов Р. С. Підсилення протисудомної дії леветирацетаму застосуванням рекомбінантного антагоніста інтерлейкін-1 рецепторів при експериментальному хронічному судомному синдромі* / Р. С. Вастьянов, Ю. С. Стрельнікова // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2016. – № 26. – С. 65–68.

22. *Anticonvulsive effects of neurotrophin under conditions of electrical and chemical kindling convulsive syndrome* / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S.



Vastyanov, A. M. Mazarati // Pathophysiology. – 1995. – Vol. 2, N 2. – P. 167–171.

REFERENCES

1. Van Luijtelaaar G., Lyashenko S., Vastyanov R. et al. Cytokines and absence seizures in a genetic rat model. *Neurophysiology* 2012; 43 (6): 478-486.
2. S. Morichi, Y. Kashiwagi, K. Takekuma et al. Expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cerebrospinal fluid and plasma of children with meningitis and encephalitis/encephalopathy. *Int. J. Neurosci* 2013; 123 (1): 17-23.
3. Tumani H., Brettschneider J. Biochemical markers of autoimmune diseases of the nervous system. *Curr. Pharm. Des* 2012; 18 (29): 4556-4563.
4. Kryzhanovsky G.N.; Gusev Ye.I., Kryzhanovsky G.N. (eds.) *Fundamentalnyie mehanizmyi i obschie zakonomernosti dizregulyatsionnoy patologii nervnoy sistemy. Dizregulyatsionnaya patologiya nervnoy sistemy* [Neural System Dysregulative Pathology]. Moscow, OOO "Med. Inform Agency" 2009: 19-192.
5. Vastyanov R.S., Strelnikova Yu.S. Neural and Immune Systems Pathological Disregulative Integration in Case of Chronic Convulsive Syndrome. Problems of fighting human and animals diseases in terms of the biosphere conditions deterioration. London. IASHE, 2016: 38-42.
6. Uludag I.F., Duksal T., Tiftikcioglu B.I. et al. IL-1 β , IL-6 and IL1Ra levels in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2015; 26 (1): 22-25.
7. Ishikawa N., Kobayashi Y., Fujii Y., Kobayashi M. Increased interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, refractory generalized motor seizures. *Seizure* 2015; 25: 136-140.
8. Peltola J., Laaksonen J., Haapala A.M. et al. Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels. *Seizure* 2002; 11: 44-46.
9. Patejdl R., Penner I.K., Noack T.K., Zettl U.K. Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmun Rev* 2016; 15 (3): 210-220.
10. van Vliet E.A., Otte W.M., Wadman W.J. et al. Blood-brain barrier leakage after status epilepticus in rapamycin-treated rats II: Potential mechanisms. *Epilepsia* 2016; 57 (1): 70-78.
11. Monje M.L., Toda H., Palmer T.D. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 2003; 302: 1689-1690.
12. Vastyanov R.S., Oliynyk A.A., Shandra O.A. Interrelation of epilepsy and inflammation. *Integratyvna antropologiya* 2006; 1 (7): 34-41.
13. Vezzani A., Balosso S., Maroso M. et al. ICE/caspase 1 inhibitors and IL-1 β receptor antagonists as potential therapeutics in epilepsy. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2010; 11 (1): 43-50.
14. Matikainen S., Jokiranta S., Eklund K. K. Role of cytokines and their blocking in immune-mediated inflammatory diseases. *Duodecim* 2016; 132 (4): 349-354.
15. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Brusentsov A.I. *Kindling i epilepticheskaya aktivnost*. Odessa : Astroprint, 1999. 191 p.
16. Shandra A.A., Mazarati A.M., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S. Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model. *Epilepsia* 1996; 37 (3): 269-274.
17. Kruger L., Saporta S., Larry W. (Eds.) *Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates*. Cambridge University Press, 1995. 299 p.
18. Vastyanov R. S., Strelnikova Yu.S. Intensity of acute generalized seizures under conditions of interleukin-1-beta receptors. *Biomedical and Biosocial Anthropology* 2015; 25: 76-81.
19. Strelnikova Yu.S. Vpliv rekombinantnogo antagonista interleykin-1-retseptoriv na kindling-indukovanu sudomnu aktivnist. *Integratyvna Antropologiya* 2016; 1 (27): 65-68.
20. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S.; Feng Ru Tang (ed.) *Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy*. Singapore, Research Signpost, 2009: 99-120.
21. Vastyanov R.S., Strelnikova Yu.S. Increasing of anticonvulsive action of levethyroacetam by use of recombinant antagonist interleukin-1 receptors at experimental chronic seizure syndrome. *Biomedical and Biosocial Anthropology* 2016; 26: 65-68.
22. Shandra A. A., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S., Vastyanov A.M. Anticonvulsive effects of neurotrophin under conditions of electrical and chemical kindling convulsive syndrome. *Pathophysiology*. – 1995; 2 (2): 167-171.

Надійшла 17.10.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевський

